



Dipartimento di Ricerca Traslationale e  
delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

AMNESIA GLOBALE TRANSITORIA: EVENTO  
ISOLATO O PREDITTORE DI MALATTIA?  
ESPERIENZA CLINICA DEL DEA DI PISA, DALLA  
DIAGNOSI AL FOLLOW-UP

Relatori:

Dott. Massimo Santini

Dott.ssa Simona Luly

Candidata:

Viola Del Nista

A.A. 2014-2015



# INDICE

Sommario .....	1
1. INTRODUZIONE .....	5
1.1 Definizione.....	5
1.2 Cenni storici.....	5
1.3 Epidemiologia.....	6
1.4 La memoria: rimandi anatomici e funzionali.....	7
1.4.1 La memoria: concetti di base .....	7
1.4.2 L'ippocampo: anatomia e fisiologia della disfunzione .....	8
1.5 Eziologia e patogenesi .....	10
1.5.1 L'AGT come risultato di un'embolia paradossa .....	11
1.5.2 L'AGT come espressione di un fenomeno epilettico.....	11
1.5.3 L'AGT e correlazione con l'emicrania .....	11
1.5.4 L'AGT e una possibile origine ischemica.....	12
1.5.5 L'AGT e una possibile origine psicogena.....	14
1.6 Presentazione clinica.....	15
1.6.1 Esordio clinico e sintomi associati .....	15
1.6.2 Eventi precipitanti .....	16
1.6.3 Durata dell'episodio e timing di insorgenza .....	17
1.6.4 Valutazione neuropsicologica .....	17
1.7 Criteri diagnostici .....	18
1.8 Esami strumentali .....	20
1.8.1 Neuroimaging.....	20
1.8.2 Studio Doppler delle vene giugulari interne .....	24

1.8.3 Elettroencefalogramma (EEG) .....	24
1.9 Diagnosi differenziale .....	25
1.9.1 Attacco ischemico transitorio (TIA) o stroke.....	25
1.9.2 Crisi parziali complesse .....	26
1.9.3 Amnesia epilettica transitoria (transient epileptic amnesia, TEA).....	26
1.9.4 Ipoglicemia.....	27
1.9.5 Disturbi psichiatrici .....	27
1.9.6 Intossicazione da farmaci .....	28
1.9.7 Amnesia post-traumatica e infezioni cerebrali.....	28
1.9.8 Una guida pratica alla diagnosi e alla diagnosi differenziale dell'AGT .....	28
1.9.9 Amnesia anterograda ad insorgenza acuta: un algoritmo diagnostico .....	30
1.10 Terapia .....	31
1.11 Prognosi .....	31
1.12 Gestione del paziente con AGT in PS.....	33
2. SCOPO DELLO STUDIO .....	36
3. MATERIALI E METODI .....	37
3.1 Disegno dello studio .....	37
3.2 Popolazione di studio.....	37
3.3 Strumenti d'indagine.....	40
3.3.1 Cartella clinica di accesso in pronto soccorso.....	40
3.3.2 Questionario telefonico .....	41
3.3.3 Criteri di Hodges e Warlow <sup>1</sup> .....	44
4. ANALISI DEI DATI .....	45
4.1 Informazioni all'accesso in PS .....	45
4.1.1 Dati anagrafici .....	45
4.1.2 Anamnesi patologica remota .....	48
4.1.3 Anamnesi patologica prossima.....	54

4.1.4 Accertamenti eseguiti.....	58
4.1.5 Terapia alla dimissione.....	59
4.1.6 Livello di urgenza ed esito .....	59
4.2 Informazioni al follow-up .....	63
4.2.1 Episodi successivi di AGT .....	63
4.2.2 Successivi eventi neurologici acuti e comparsa di malattie neurodegenerative..	65
4.2.3 Valutazione della presenza di uno stato depressivo tramite la GDS-15 .....	66
4.2.4 Valutazione dell'autonomia funzionale: scale BADL e IADL .....	69
5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	70
APPENDICI .....	77
GLOSSARIO.....	83
BIBLIOGRAFIA .....	85
RINGRAZIAMENTI .....	95



## Sommario

L'amnesia globale transitoria (AGT) è una patologia caratterizzata dall'improvvisa comparsa di un'amnesia anterograda selettiva, cui talvolta si associa un'amnesia retrograda, che tende a risolversi spontaneamente. Durante l'attacco, il paziente rimane vigile e comunicativo, e la consapevolezza della propria identità è conservata. Sono assenti segni neurologici focali e caratteristiche cliniche tipiche di una crisi epilettica. Dopo un certo tempo (da 1-8 fino a 24 ore) si assiste a un graduale ripristino della capacità di registrare nuove informazioni e il soggetto ritorna alla normalità, eccetto che per la persistenza di un gap amnesico riguardante l'evento.

È un disordine che colpisce prevalentemente persone di età compresa tra i 50 e gli 80 anni; è raro il riscontro prima dei 40 e dopo gli 80 anni. L'età media di insorgenza è 61-62 anni. L'incidenza dell'AGT nella popolazione generale varia tra i 5 e i 10 casi su 100.000 abitanti/anno, a seconda degli studi considerati.

L'eziologia esatta dell'AGT non è nota, ciò nonostante vi è accordo unanime che il disturbo sia dovuto ad un'alterazione patologica che coinvolge la regione mediobasale del lobo temporale, la regione paraippocampale e l'ippocampo. Vari fattori sono stati presi in esame per spiegare la patogenesi del disturbo: embolia paradossa, tromboembolismo arterioso, ipertensione venosa, fenomeni epilettici, Cortical Spreading Depression (CSD) ed emicrania e disturbi psichiatrici. Ad oggi, l'eziologia e la patogenesi rimangono sconosciute.

Nel 1990 Hodges e Warlow formularono 7 criteri clinici per la diagnosi di AGT, ad oggi in uso: 1) Gli attacchi devono essere testimoniati e le relative informazioni raccolte da un osservatore attento che vi abbia assistito; 2) Deve essere presente una chiara amnesia anterograda; 3) Vi deve essere assenza sia di obnubilamento della coscienza che di perdita dell'identità personale; il deterioramento cognitivo deve essere limitato all'amnesia (no afasia, no aprassia); 4) Vi deve essere assenza di sintomi neurologici di accompagnamento, sia durante che dopo l'attacco; 5) Vi deve essere assenza di segni di natura epilettica; 6) Gli attacchi si devono risolvere entro le 24 ore; 7) Pazienti con trauma cranico o crisi epilettiche recenti devono essere esclusi.

L'AGT è generalmente considerata una condizione benigna. È stato riscontrato un tasso di ricorrenza degli episodi negli anni successivi che varia dall'8 al 18% a seconda degli studi considerati. Le informazioni al momento disponibili suggeriscono che i pazienti che hanno avuto un'AGT abbiano un rischio di ictus ischemico, di infarto del miocardio e di arteriopatia periferica sovrapponibile a quello della popolazione generale, e che il rischio sia significativamente più basso rispetto ai pazienti con TIA o con sindrome lacunare.

*SCOPO DELLO STUDIO:* verificare la frequenza di successivi episodi di AGT nella coorte di pazienti esaminati, individuare eventuali fattori predisponenti la ricorrenza dell'AGT e valutare l'AGT come possibile fattore predittivo di una patologia neurologica.

*MATERIALI E METODI:* studio di coorte condotto presso il Dipartimento di Emergenza-Accettazione (DEA) dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP) su pazienti con diagnosi di AGT, dimessi ricoverati o posti in osservazione breve intensiva (OBI) nel periodo compreso tra il 1 Gennaio 2010 e il 31 Dicembre 2014, sottoposti a successiva valutazione in follow-up con somministrazione di questionario anamnestico telefonico.

Sono stati arruolati un totale di 119 pazienti, di cui 54 sono usciti dallo studio perché: 44 non sono risultati rintracciabili telefonicamente e 10 non hanno fornito il consenso al questionario telefonico. Dei 65 pazienti rimasti, il follow-up telefonico è stato possibile in 63 di essi, in quanto 2 sono risultati deceduti.

Per lo studio, ci siamo avvalsi dei seguenti strumenti di indagine: cartella clinica di accesso in pronto soccorso (PS), ottenuta tramite il programma FirstAid utilizzato presso il DEA di Pisa; questionario telefonico, elaborato sulla base dei dati della letteratura sull'AGT; criteri di Hodges e Warlow.

Il questionario è stato presentato in 3 parti: una prima parte riguardante informazioni precedenti l'episodio di AGT (presenza di fattori di rischio CV e di specifiche patologie quali emicrania, fibrillazione atriale ed epilessia; aver riportato un trauma cranico nei 30 giorni precedenti; terapia in atto), una seconda parte riguardante informazioni attinenti all'episodio (fattori scatenanti e sintomi associati) e una terza parte riguardante le informazioni per il follow-up (sviluppo di successivi episodi di AGT, di eventi neurologici acuti e di malattie neurodegenerative; valutazione dell'autonomia funzionale con le scale BADL e IADL; valutazione di uno stato depressivo con la GDS-15).

*RISULTATI:* sono rientrati nella valutazione di follow-up un totale di 63 pazienti, 33 di sesso maschile e 30 di sesso femminile.

La durata media del follow-up è stata di  $40,23 \pm 16,59$  mesi, con una ricorrenza di episodi di AGT del 9,52% (6 pazienti). Il 100% di questi pazienti era di sesso maschile e la fascia



d'età più rappresentata era compresa tra i 55 e i 65 anni. Il tasso di ricorrenza è risultato in linea con quello della letteratura.

Analizzando nel dettaglio questi 6 pazienti, abbiamo ricercato eventuali condizioni che potessero predisporre a un rischio maggiore di poter sviluppare un secondo episodio di AGT: sesso maschile, episodi precedenti di AGT, storia di emicrania, fattori di rischio CV, storia di FA, patologia psichiatrica e terapia antiaggregante. Per nessuno di questi fattori è stato possibile dimostrare una correlazione statistica ( $P > 0,05$ ) con lo sviluppo di un ulteriore episodio di AGT. Solamente nel caso del sesso maschile abbiamo riscontrato una debole correlazione, ma a causa dell'esiguo numero di pazienti il risultato non è statisticamente valido per poter affermare che esso predisponga alla ricorrenza di AGT. Tuttavia, analizzando il nostro campione, è risultato che la ricorrenza di AGT è maggiore nel sesso maschile.

Per quanto riguarda la manifestazione di successivi eventi neurologici, dai dati ottenuti con il follow-up è emerso che in 2 pazienti si sono presentati eventi neurologici acuti, mentre nessuno ha sviluppato una malattia neurodegenerativa; pertanto, l'AGT non risulta essere predittore di patologia neurologica,

È stato comunque possibile, analizzando i dati raccolti, mettere in evidenza altri risultati molto importanti riguardo la gestione clinica dell'AGT nell'ambito del PS.

Il dato più importante emerso è quello riguardante l'esito: la maggior parte dei nostri pazienti (oltre la metà, il 60%) è stato dimesso a domicilio; un 30% è stato trattenuto in OBI; solo 7 pazienti (10%) sono stati ricoverati. Dei pazienti posti in OBI, il 100% è stato dimesso entro 24 ore senza "evidenza di evoluzione clinica della sintomatologia"; anche i 7 pazienti ricoverati sono stati poi dimessi, sempre con diagnosi di AGT, asintomatici e in assenza di altre manifestazioni cliniche.

Alla luce di questi risultati possiamo quindi affermare che l'AGT:

- È una patologia benigna con scarsa probabilità di recidiva,
- Un suo corretto inquadramento clinico iniziale, con pieno rispetto dei criteri di Hodges e Warlow, permetterebbe la rapida dimissibilità del paziente, a risoluzione clinica avvenuta.

Abbiamo pertanto messo a punto un percorso diagnostico, la cui applicazione nei DEA renderebbe più rapido e agevole la presa in carico dei pazienti con AGT.

La nostra flow chart sottolinea l'importanza di un corretto inquadramento clinico iniziale (sesso, fascia d'età, criteri di Hodges e Warlow):

- Al rispetto dei criteri clinici il paziente può essere dimesso a domicilio con diagnosi di certezza di AGT e con la rassicurazione circa la benignità della patologia, ma con la raccomandazione di ripresentarsi in PS qualora il disturbo dovesse ripetersi e di eseguire una visita neurologica in elezione entro 10 giorni.
- Nel caso che 1 o più criteri diagnostici non siano rispettati, si deve valutare una diagnosi alternativa e procedere con l'esecuzione di accertamenti strumentali: TC cranio ed eventualmente un EEG

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 Definizione

L'Amnesia Globale Transitoria è una patologia caratterizzata dall'improvvisa comparsa di un'amnesia anterograda selettiva, cui talvolta si associa un'amnesia retrograda, che tende a risolversi spontaneamente. Durante l'attacco, il paziente rimane vigile e comunicativo, e la consapevolezza della propria identità è conservata. Sono assenti segni neurologici focali e caratteristiche cliniche tipiche di una crisi epilettica. Dopo un certo tempo (da 1-8 fino a 24 ore) si assiste a un graduale ripristino della capacità di registrare nuove informazioni e il soggetto ritorna alla normalità, eccetto che per la persistenza di un gap amnesico riguardante l'evento<sup>1</sup>.

## 1.2 Cenni storici

In accordo con Haas<sup>2</sup>, la prima descrizione di un verosimile attacco di AGT fu pubblicata da Hauge<sup>3</sup> in un articolo del 1954, dove venne descritta un'amnesia insorta in 3 pazienti come complicazione di un intervento di angiografia vertebrale. In una più recente nota storica, Pearce e Bogousslavsky<sup>4</sup> affermano che la prima testimonianza di un attacco di AGT si può far risalire al 1909, quando Benon<sup>5</sup> descrisse un "ictus amnésique", caratterizzato dall'insorgenza improvvisa di un'amnesia anterograda e retrograda da causa organica. Al tempo, Benon decise di differenziare quest'entità clinica dai disturbi isterici – considerati, nel XIX secolo, tra le cause più frequenti di disturbi della memoria. Nel 1956, Bender<sup>6</sup> descrisse in 12 pazienti anziani un disordine che egli denominò "sindrome da episodio isolato di confusione con amnesia (*syndrome of isolated episode of confusion with amnesia*)", caratterizzato dall'impossibilità di formare nuovi ricordi e dalla ripetizione insistente delle stesse domande. Nello stesso anno, Guyotat e Courjon<sup>7</sup> descrissero 16 casi di "ictus amnésique", caratterizzato da un disturbo temporaneo della memoria in assenza di deficit neurologici, e si soffermarono specificatamente sulle caratteristiche

epidemiologiche di questi pazienti (età, situazione contingente, durata dell'episodio, disturbi cognitivi, anamnesi ed esame clinico). Tuttavia, il termine di AGT è stato utilizzato per la prima volta da Fisher e Adams nel 1948 e nel 1964<sup>8,9</sup>, quando essi descrissero 17 pazienti con un' amnesia prevalentemente anterograda insorta in maniera improvvisa. Questi autori riportarono con dovizia di particolari le caratteristiche cliniche tipiche dell'AGT, evidenziando la ripetizione da parte del paziente delle stesse domande, riguardanti spesso la preoccupazione dello stesso della propria situazione.

Altre caratteristiche tipiche dell'AGT, nella loro serie di pazienti, includevano l'insorgenza improvvisa del disturbo, la mancanza di sintomi neurologici, il recupero graduale e la permanenza di un gap amnesico dell'evento. Negli anni seguenti, numerosi report hanno descritto le medesime caratteristiche cliniche. Nel 1985, Caplan fu il primo a proporre i seguenti criteri diagnostici per l'AGT, pubblicati nell'*Handbook of Clinical Neurology*<sup>10</sup>:

- Informazioni riguardanti l'insorgenza dell'episodio dovrebbero essere riferite da un osservatore che ha assistito all'evento;
- Il paziente dovrebbe essere esaminato durante l'episodio per poter essere certi che altri sintomi o segni neurologici non si accompagnino all'amnesia;
- La perdita di memoria deve essere transitoria.

Caplan sottolineò l'importanza di definire dei limiti diagnostici, affermando: “Questo compito è effettivamente difficoltoso in un disturbo dove l'eziologia è incerta e l'anatomia patologica e la fisiopatologia non possono essere verificate da analisi di laboratorio o da studi di imaging.”

Nel 1990, Hodges e Warlow<sup>1,11</sup> modificarono la definizione di Caplan e stabilirono dei precisi criteri clinici diagnostici che sono utilizzati ancora oggi. Descrissero 153 casi di amnesia acuta transitoria, dei quali 114 soddisfacevano i criteri per AGT e presentavano una prognosi eccellente. Un gruppo di 39 pazienti la cui clinica non aderiva a questi criteri presentavano una prognosi significativamente peggiore con un'elevata incidenza di eventi cardiovascolari maggiori.

### 1.3 Epidemiologia

L'AGT è un disordine che colpisce prevalentemente persone di età compresa tra i 50 e gli 80 anni; è raro il riscontro prima dei 40 e dopo gli 80 anni<sup>12</sup>. L'età media di insorgenza è 61-62 anni<sup>1,10</sup>. Hodges e Warlow registrarono una significativa differenza nell'incidenza

di genere, descrivendo una maggiore incidenza tra gli uomini<sup>1</sup>. Tuttavia, in altri studi viene riportata una maggiore incidenza tra le donne. Nel loro studio del 2006, Quinette e Guillery-Girard<sup>12</sup>, confrontando tra loro 1333 pazienti in un totale di 52 studi sull'AGT, non trovarono una significativa differenza di genere; tuttavia, nel loro studio, che coinvolse 142 pazienti, riportarono una maggiore incidenza nelle donne. Spiegarono questa differenza rispetto ai dati della letteratura precedente analizzando i fattori di rischio per AGT e rilevando che, tra questi, una storia di emicrania e di disturbi della personalità si presentavano con maggior ricorrenza nelle donne. In aggiunta, ipotizzarono che l'assenza di una predominanza femminile in letteratura poteva essere spiegata dalla presenza di un bias di inclusione negli studi condotti precedentemente: analizzando i dati, molti autori si erano interessati all'AGT accorsa in seguito all'altitudine o scatenata dalle manovre di Valsava, e questi fattori precipitanti furono osservati esclusivamente tra gli uomini.

L'incidenza dell'AGT nella popolazione generale è di 5 casi su 100.000 abitanti/anno<sup>13</sup>, ma risulta decisamente più frequente nella popolazione con più di 50 anni (23,5 casi su 100.000 abitanti/anno)<sup>14</sup>.

Uno studio italiano riporta un'incidenza di 10.4 casi su 100.000 abitanti/anno (9.35/100.000 per gli uomini e 11.37/100,000 per le donne)<sup>15</sup>.

## **1.4 La memoria: rimandi anatomici e funzionali**

### **1.4.1 La memoria: concetti di base**

La memoria è una funzione cerebrale che ci permette di codificare, immagazzinare e recuperare informazioni<sup>16</sup>; può essere divisa in tre differenti tipi: memoria immediata o di lavoro, memoria a breve termine, e memoria a lungo termine<sup>17</sup>. La memoria immediata riguarda le informazioni che possono essere conservate per un breve periodo di tempo senza un coinvolgimento attivo dei circuiti della memoria. Può essere testata chiedendo al paziente di memorizzare e ripetere un numero di 7 cifre. Questo tipo di memoria può risultare alterata in caso di problemi del linguaggio o dell'attenzione o di lesioni della neocorteccia superiore frontale. La memoria a breve termine (chiamata anche memoria episodica) riguarda l'abilità di codificare, immagazzinare e recuperare informazioni dopo minuti o ore; questo è il tipo di memoria che richiede un normale funzionamento dell'ippocampo e delle aree paraippocampali. Può essere testata al letto del paziente

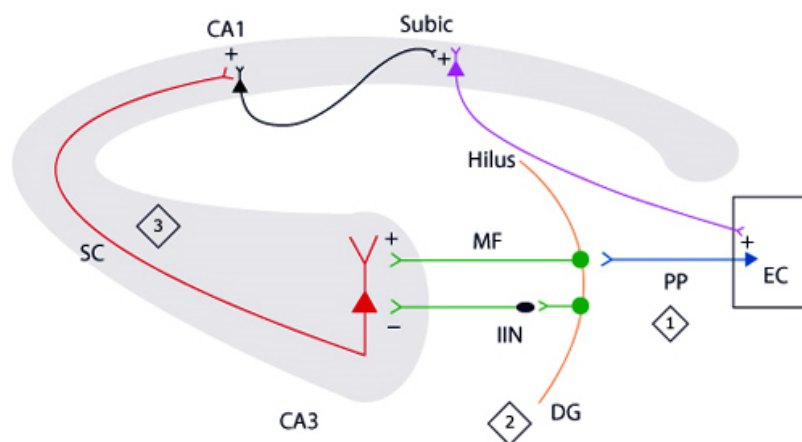
chiedendo di descrivere le attività svolte durante la giornata. La memoria a lungo termine riguarda la capacità di recuperare informazioni del passato, anche remoto (dove si è nati, quale scuola si è frequentata...); include la memoria semantica<sup>16</sup>.

Un circuito semplificato della memoria include l'ippocampo, le sue proiezioni alle aree settali attraverso il fornice, e poi ai corpi mammillari, e quindi al nucleo anteriore del talamo; da qui troviamo le proiezioni al giro del cingolo del lobo frontale e quindi indietro fino a tornare all'ippocampo; in questo modo viene completato il circuito di Papez, cruciale per la memoria a breve termine. L'amnesia è causata dalla distruzione di questi circuiti. Alterazioni funzionali o danni dell'ippocampo produrranno un'amnesia anterograda, caratterizzata dall'impossibilità di acquisire nuove informazioni.<sup>16</sup>

### 1.4.2 L'ippocampo: anatomia e fisiologia della disfunzione

**Figura 1**

#### Hippocampal trisynaptic pathway



The hippocampal trisynaptic pathway begins with neurons in layer II of the entorhinal cortex (EC), which project axons to the dentate gyrus (DG) along the perforant path (PP) (1), where they synapse on granule cell dendrites. Next, dentate granule cells send their axons (called mossy fibers [MF]) to synapse on cells in the hilus and in the CA3 field of Ammon's horn (2). CA3 pyramidal cells, in turn, project to the CA1 field of Ammon's horn via Schaffer collaterals (SC) (3). Finally, CA1 neurons send projections outward through the fornix to other brain regions, as well as back to the subiculum. For simplicity, only the classic "feed-forward" projections of the trisynaptic pathway are shown. The known "backward" projections and local circuit interactions are omitted here for simplicity.

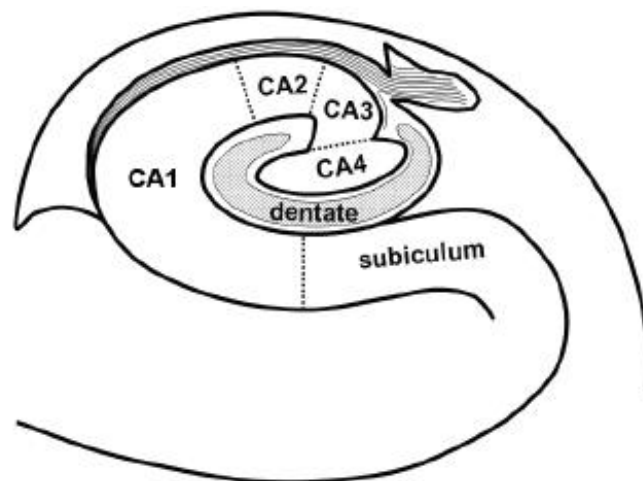
DG: dentate gyrus; EC: entorhinal cortex; MF: mossy fiber; PP: perforant path; SC: Schaffer collaterals; Subic: subiculum.

Courtesy of Carl E Stafstrom, MD, PhD.

UpToDate®

L'ippocampo fa parte del sistema limbico, in particolare della parte periferica del sistema limbico (paralimbica). Con il termine di sistema limbico si indicano diverse formazioni nervose e un insieme di circuiti neuronali coinvolti nell'integrazione di funzioni fondamentali come l'olfatto, la formazione e il consolidamento della memoria visuospatiale, l'espressione delle emozioni, il tono dell'umore e il senso di autocoscienza. L'ippocampo viene diviso dalla presenza del corpo calloso in due parti: ippocampo dorsale e ippocampo ventrale. Il primo è rudimentale nell'uomo, mentre il secondo costituisce gran parte delle formazioni allocorticali del sistema limbico. Osservando la superficie mediale dell'encefalo, l'ippocampo è situato profondamente alla circonvoluzione paraippocampale, la cui porzione prossima al solco dell'ippocampo prende il nome di corteccia entorinale, e rappresenta strutturalmente un'area mesocorticale che, gradatamente, prosegue nel corno d'Ammon e nella fascia dentata, facendo assumere all'ippocampo un aspetto arrotolato (Figura 1). Il corno d'Ammon è suddivisibile in vari campi o settori (Figura 2): CA1, CA2, CA3 e, non da tutti ammesso, CA4<sup>18</sup>. I neuroni CA1 ricevono impulsi da neuroni presinaptici eccitatori e inibitori. I principali impulsi eccitatori provengono dalla corteccia entorinale e dai neuroni piramidali CA3<sup>19</sup>.

**Figura 2**



Il settore CA1 del corno d'Ammon mostra una vulnerabilità selettiva agli stress metabolici ed ossidativi causati dall'ipossiemia, dalla neurotossicità indotta dalla  $\beta$ -amiloide e dall'ischemia mediata dal sovraccarico di glutammato o dall'aumento del calcio intracellulare<sup>20,21</sup>. Molti studi hanno descritto come spesso l'episodio di AGT sia preceduto da situazioni di stress emotivo, fisico o comportamentale<sup>11,22,23</sup>. In questo contesto, dati acquisiti in altri studi, che hanno indagato la risposta allo stress nell'ippocampo degli

animali, hanno mostrato come uno stress acuto, emotivo o comportamentale, comprometterebbe il potenziamento a lungo termine (*long-term potentiation*) e aumenterebbe la depressione a lungo termine nei neuroni CA1, con conseguente compromissione della memoria dipendente dall'ippocampo<sup>24</sup>. Lo stress acuto potrebbe pertanto modulare i meccanismi sinaptici CA1 coinvolti nell'apprendimento e nella memoria<sup>24,25</sup>. L'aumento della neurotrasmissione glutammatergica e l'incremento del flusso intracellulare di calcio nei neuroni CA1 in risposta allo stress è mediata dagli aumentati livelli di CRH (corticotropin-releasing hormone), di steroidi neuroattivi e di agonisti  $\beta$ -adrenergici, che agiscono tramite i recettori per i mineralcorticoidi e i glucocorticoidi espressi da questi neuroni<sup>26</sup>. Questa aumentata esposizione agli ioni calcio potrebbe rappresentare un fattore di rischio per i neuroni CA1, in quanto porterebbe ad un aumento della vulnerabilità metabolica e, conseguentemente, ad una potenziale compromissione della loro integrità strutturale<sup>26</sup>. Questi meccanismi potrebbero essere coinvolti nella cascata fisiopatologica, e potrebbero selettivamente colpire i neuroni CA1 dell'ippocampo con una conseguente alterazione dei circuiti della memoria, che potrebbe risultare in un episodio di AGT<sup>27</sup>.

## **1.5 Eziologia e patogenesi**

L'eziologia esatta dell'AGT non è nota, ciononostante vi è accordo unanime che il disturbo sia dovuto ad un'alterazione patologica che coinvolge la regione mediobasale del lobo temporale, la regione paraippocampale e l'ippocampo. Vari fattori eziologici come un TIA ("*transient ischemic attack*"), fenomeni epilettici, emicrania, embolia paradossa e congestione venosa con conseguente ischemia delle strutture cerebrali rilevanti per i processi mnesici sono stati proposti per spiegare la fisiopatologia dell'AGT<sup>28</sup>. Sin dai tempi della sua descrizione, sono stati ipotizzati diversi meccanismi associati alla fisiopatologia dell'AGT: a) meccanismi correlati sia all'AGT che all'ictus; b) meccanismi correlati ad anomalie del flusso venoso; c) meccanismi correlati sia all'AGT che all'emicrania; d) meccanismi che correlano l'AGT alla disfunzione ippocampale; e) meccanismi correlati all'epilessia; e ancora f) meccanismi psicologici<sup>19</sup>.



### 1.5.1 L'AGT come risultato di un'embolia paradossa

La rapidità di insorgenza e di regressione dell'AGT, e il fatto che frequentemente venga scatenata da manovre Valsalva-associate, sembra suggerire che essa possa essere il risultato di un'embolia paradossa<sup>29</sup>, caratterizzata dal passaggio di un trombo dal sistema arterioso a quello venoso, fenomeno che comunemente accade a causa di un difetto del setto interatriale (forame ovale pervio). Comunque, Maalikjy e altri<sup>30</sup> non hanno trovato nessuna significativa differenza nella prevalenza del forame ovale pervio in pazienti con AGT. Inoltre, una teoria del genere, che suggerisce che l'AGT sia causata da un'embolia paradossa invece che da un'embolia arteriosa, trova difficoltà a spiegare perché un embolo arterioso non possa causare le stesse manifestazioni cliniche di un embolo venoso che imbocca la strada della circolazione sistemica<sup>28</sup>.

### 1.5.2 L'AGT come espressione di un fenomeno epilettico

L'AGT potrebbe costituire l'espressione di un fenomeno epilettico che coinvolge il sistema diencefalo-ippocampale<sup>31</sup>. Questa teoria è stata avanzata in seguito all'osservazione di alcune somiglianze tra l'AGT e gli attacchi epilettici che coinvolgono selettivamente la memoria<sup>32,33</sup>, ma l'epilessia sembra tuttavia una causa poco probabile: l'AGT non è associata ad alterazione della coscienza, perdita dell'identità personale o movimenti stereotipati, e raramente recidiva. Inoltre, il tracciato EEG registrato dopo e durante l'attacco di AGT è tipicamente normale<sup>34</sup>, non mostrando alterazioni suggestive di attività epilettiforme.

### 1.5.3 L'AGT e correlazione con l'emicrania

In seguito a dati prodotti da vari studi, che avevano riportato una maggior incidenza della patologia emicranica nella storia clinica dei pazienti con AGT rispetto ai controlli sani, sono stati ampiamente discussi i meccanismi fisiopatologici che collegano l'emicrania e l'emicrania con aura all'AGT<sup>12,35,36</sup>. Un meccanismo fisiopatologico chiave nella patogenesi dell'emicrania è la *cortical spreading depression* (CSD), che consiste in una depolarizzazione transitoria neuronale e gliale mediata dal glutammato, seguita da una soppressione di lunga durata dell'attività neuronale. Essa si propaga attraverso la corteccia

ad una velocità di 3-5 mm/min e si accompagna ad un'iperperfusionione di breve durata seguita da un'ipoperfusione<sup>27</sup>. Evidenze cliniche e sperimentali suggeriscono che la CSD sia il correlato neurofisiologico dell'emicrania con aura<sup>37</sup>. Questo fenomeno può essere anche indotto nell'ippocampo, dove si propaga attraverso la superficie corticale e modula l'eccitabilità dei neuroni CA1 e altera la distribuzione dei recettori dei neurotrasmettitori eccitatori, compreso il glutammato<sup>38,39</sup>. Il glutammato svolge un ruolo nella trasmissione sinaptica eccitatoria a livello dell'ippocampo, inoltre assume un ruolo importante sulle funzioni cognitive, emotive e sull'ansia<sup>40</sup>. È significativo sottolineare, come è stato osservato nell'ippocampo dei roditori, che la CSD potrebbe indurre uno stato di ipossia nel campo CA1 con conseguente danno cellulare ai neuroni di suddetta area<sup>41</sup>. Meccanismi correlati alla CSD nell'ippocampo, perciò, potrebbero colpire la funzione dei neuroni CA1 e compromettere la loro integrità strutturale<sup>27</sup>. Inoltre, questi eventi potrebbero rappresentare il trigger neurofisiologico che determina delle alterazioni metaboliche intracellulari, esitando nell'AGT<sup>36,42</sup>. Rispetto al tessuto corticale, comunque, nell'ippocampo la soglia di induzione della CSD è sostanzialmente più alta<sup>27</sup> e, nell'uomo, la CSD nell'ippocampo non è stata ancora dimostrata. Inoltre, durante un episodio di AGT, i pazienti solitamente non mostrano sintomi suggestivi di un attacco acuto di emicrania e raramente riferiscono di avere avuto episodi di emicrania nei mesi precedenti l'episodio. Questi sono tutti fattori che fanno pensare che in realtà l'AGT non sia il riflesso di un episodio acuto di emicrania, con o senza aura<sup>27</sup>.

Due studi (Melo e altri<sup>43</sup>, 1992; Schmidtke e Ehmsen<sup>35</sup>) hanno evidenziato come l'emicrania possa associarsi ad un aumentato rischio di sviluppare AGT.

Quinette e altri<sup>12</sup> registrarono una prevalenza per l'emicrania del 24% nel loro gruppo di pazienti, risultata non significativamente aumentata rispetto al gruppo di controllo.

La correlazione tra emicrania e AGT sembra riguardare prevalentemente pazienti giovani che hanno un alto rischio di emicrania se confrontati con i pazienti anziani<sup>19</sup>: uno studio su 63 pazienti ha identificato una passata storia di emicrania come fattore di rischio in pazienti colpiti da AGT che avevano meno di 56 anni<sup>12</sup>.

#### **1.5.4 L'AGT e una possibile origine ischemica**

Data l'insorgenza improvvisa degli episodi di AGT e le evidenze acquisite tramite tecniche di imaging, sono stati suggeriti come meccanismi eziopatologici del disturbo in questione eventi ischemici simil-ictali, sia su base emodinamica che tromboembolica<sup>44-47</sup>. Le prove a

supporto di questa teoria, comunque, sono contraddittorie: alcuni studi hanno riscontrato in questi pazienti un alto tasso di fattori di rischio cardiovascolare (CV) e un'alta incidenza di strokes successivi all'evento (Mathew and Meyer<sup>48</sup>, Shuping e altri<sup>49</sup>, Jensen e Olivarius<sup>50</sup>, Cattaino e altri<sup>51</sup>, Kushner e Hauser<sup>52</sup>), altri studi non hanno riportato un incremento della prevalenza dei suddetti fattori di rischio né di strokes successivi rispetto alla popolazione generale (Nuasieda e Sherman<sup>53</sup>, Crowell e altri<sup>54</sup>, Hinge e altri<sup>55</sup>, Miller e altri<sup>56</sup>). Una singola metanalisi<sup>12</sup> ha confermato che non vi è alcuna associazione tra fattori di rischio cardiovascolare e AGT. Inoltre, i pazienti con AGT hanno una prognosi migliore per quanto riguarda ulteriori eventi cerebrovascolari rispetto ai pazienti con TIA<sup>11,43,56-58</sup>.

Quinette e altri<sup>12</sup> hanno confrontato i risultati riportati in 6 studi che avevano esaminato la prevalenza dei fattori di rischio CV in pazienti con diagnosi di AGT (Hodges e Warlow<sup>1</sup>, 1990; Melo e altri<sup>43</sup>, 1992; Zorzon<sup>58</sup> e altri, 1995; Schmidtke e Ehmsen<sup>35</sup>, 1998; Pantoni e altri<sup>23</sup>, 2005; Winbeck e altri<sup>46</sup>, 2005). Dalla loro analisi, emerge come, nei pazienti con AGT, la prevalenza dell'ipertensione si aggiri attorno al 33%, quella della dislipidemia attorno al 16% e del diabete attorno al 2%; pertanto, non viene evidenziata alcuna particolare differenza con la popolazione generale. Dai risultati ottenuti nella loro coorte di 142 pazienti, però, le prevalenze riportate risultano essere del: 43% per l'ipertensione, 30% per la dislipidemia e del 5% per il diabete.

Inoltre, Lauria e altri<sup>59</sup> hanno evidenziato come la fibrillazione atriale (FA) e il diabete mellito (DM) abbiano una prevalenza significativamente inferiore nei pazienti con AGT rispetto a quelli con TIA, rendendo perciò la teoria della patogenesi tromboembolica poco probabile. Questi dati sono rafforzati dalle prevalenze registrate dallo studio di Zorzon e altri<sup>58</sup>: per la FA dell'1,6% nei pazienti con AGT e del 4,6% per quelli con TIA, per il DM del 4,7% per i pazienti con AGT e del 7,8% per i pazienti con TIA.

Ciononostante, a favore dell'ipotesi ischemica dell'AGT vi è l'evidenza dell'ipoperfusione bitemporale durante l'attacco e, inoltre, delle modificazioni nella regione medio-temporale sinistra, della durata di 48 ore, dimostrate attraverso tecniche di risonanza magnetica nucleare (RMN) e interpretate come segno di edema cellulare<sup>60-62</sup>.

Lewis<sup>63</sup>, comunque, ha suggerito che l'AGT potrebbe essere il risultato di un'ipertensione venosa. Infatti, l'AGT spesso insorge in seguito a manovre Valsava-associate, le quali determinano un aumento della pressione intratoracica con conseguente trasmissione di questo aumento pressorio al sistema venoso cerebrale. L'ippocampo (quantomeno nei maiali) è l'area dell'encefalo maggiormente sensibile al danno causato da tale aumento pressorio<sup>64</sup>, e ciò potrebbe spiegare l'insorgenza dell'AGT in assenza di altri sintomi

neurologici concomitanti<sup>28</sup>. Un incremento così importante della pressione venosa cerebrale sarebbe molto più significativo in presenza di un'incompetenza delle valvole della vena giugulare interna. Maalikjy e altri<sup>30</sup> hanno dimostrato che nel 90% dei pazienti che hanno manifestato AGT in seguito a manovre Valvalsa-associate è stato possibile dimostrare un'incompetenza delle valvole della giugulare interna; d'altra parte, questa incompetenza è stata riscontrata solo nel 40% dei pazienti con AGT che non avevano descritto, in associazione all'evento, tali manovre. Alla luce di questi studi sarebbe quindi allettante concludere di poter dividere i pazienti con AGT in due gruppi: un primo gruppo con valvole incompetenti, in cui il disturbo è scatenato da manovre Valvalsa-associate, e un secondo gruppo in cui il disturbo presenta una diversa eziologia<sup>28</sup>. La teoria di Lewis<sup>63</sup>, in ogni caso, non spiega perché l'incidenza dell'AGT sia così bassa nonostante l'alta prevalenza dell'incompetenza delle valvole della giugulare interna all'interno della popolazione.

Recentemente, un'ipotesi unificante è stata proposta da Winbeck e altri<sup>46</sup>: l'AGT potrebbe risultare da un'ischemia transitoria di strutture cerebrali importanti per i processi mnemonici, e quest'ischemia potrebbe essere causata sia da un'embolia arteriosa che da un'ischemia venosa determinata da manovre Valsava-associate che si verificano prima dell'insorgenza dei sintomi. Questi autori suggeriscono che la DWI (*Diffusion Weighted Imaging* - Risonanza Magnetica di Diffusione) potrebbe non essere sufficientemente sensibile nel cogliere anomalie in tutti i pazienti con AGT, soprattutto nel caso in cui il disturbo sia conseguente a una congestione venosa.

Perciò, è possibile che l'AGT sia il risultato di meccanismi differenti, siano essi una congestione venosa determinata da manovre Valsava-associate, un'ischemia arteriosa da causa tromboembolica o una vasocostrizione determinata dall'iperventilazione<sup>28</sup>.

### **1.5.5 L'AGT e una possibile origine psicogena**

L'ipotesi di una probabile origine psicogena era stata affrontata e discussa più di 50 anni fa<sup>6</sup>. Pantoni e altri<sup>23</sup> hanno osservato che spesso l'episodio di AGT è preceduto da eventi emotivi precipitanti, come eventi ad intenso contenuto emotivo o stati di ansia, e inoltre hanno riportato che il 50% dei pazienti con AGT dimostravano tratti fobici di personalità. Hanno confrontato pazienti con AGT e pazienti con TIA e hanno trovato un tasso significativamente maggiore di disturbi psichiatrici e di storia familiare di disturbi psichiatrici in pazienti con AGT. Altri autori hanno evidenziato la presenza di disturbi

psicopatologici, come tratti fobici e/o sintomi depressivi o attacchi di panico nei pazienti con AGT<sup>12,65</sup>.

Pantani e altri<sup>23</sup> nel 2005 focalizzarono il loro studio sulla ricerca di aspetti psicotici correlati all'AGT, come già era stato suggerito in precedenza da alcuni autori<sup>65-67</sup>. Essi dimostrarono come i pazienti con AGT presentassero un aumento statisticamente significativo della prevalenza della malattia psichiatrica a quelli con TIA.

Tramite l'utilizzo della GDS (Yesavage<sup>68</sup> e altri) Neri e altri<sup>69</sup> hanno dimostrato che il 40% (8 su 20) dei loro pazienti con AGT mostrava sintomi depressivi. Hanno ricercato in un gruppo di 51 pazienti con AGT eventuali tratti fobici di personalità e hanno riscontrato che l'82% dei soggetti mostrava un comportamento patologico di evitamento durante situazioni possibilmente fobiche quali la vista del sangue, stare in un luogo affollato o attraversare un ponte.

## **1.6 Presentazione clinica**

### **1.6.1 Esordio clinico e sintomi associati**

L'AGT è una sindrome clinica caratterizzata dall'insorgenza improvvisa di un'amnesia anterograda, accompagnata da domande ripetute, associata talvolta ad un'amnesia retrograda<sup>16</sup>. Quando presente, l'amnesia retrograda riguarda la memoria episodica a lungo termine: i pazienti hanno difficoltà a rievocare informazioni episodiche acquisite (ore, giorni, mesi, o talvolta anni) prima dell'insorgenza dell'AGT<sup>70</sup>. Durante l'attacco, tendono a ripetere continuamente le stesse domande, ad esempio "Perché sono qui?", "Che ore sono?", "Come sono arrivato qui?", e le risposte sono immediatamente dimenticate, in quanto questi soggetti sono incapaci di immagazzinare nuove informazioni. Il disturbo è pertanto evidente ad eventuali testimoni. Il paziente conserva comunque la propria identità personale, così come conserva le altre funzioni neurologiche (motorie, sensitive e riflesse), inclusa la memoria procedurale. Questo fa sì che possano continuare a svolgere attività imparate precedentemente (ed esempio, guidare un veicolo) durante l'episodio senza nessun impedimento<sup>16</sup>. Tipicamente, i pazienti con AGT si presentano alla valutazione clinica leggermente preoccupati ma non confusi, collaborativi, vigili ma non orientati correttamente nello spazio e nel tempo<sup>71</sup>. Durante la fase acuta, insieme al disturbo della memoria è stato osservato anche un'alterazione dello stato emotivo, che migliora nella fase

periacuta. Queste osservazioni suggeriscono che i cambiamenti dell'umore e l'aumento del livello dell'ansia durante l'episodio possono essere considerati dei sintomi. Una possibile spiegazione delle alterazioni della sfera emotiva può essere che l'AGT condivide alcune caratteristiche fisiopatologiche con i disturbi dell'umore e dell'ansia<sup>19</sup>. Durante l'episodio acuto talvolta vengono riscontrati sintomi vegetativi associati, quali cefalea, nausea, vertigini o vomito<sup>1</sup>. Quinette e altri<sup>12</sup> hanno ipotizzato che questi sintomi, data l'assenza di una chiara origine organica e, di contro, la presenza numerosi fattori emozionali (disturbi di personalità, fattori emotivi precipitanti e manifestazioni di ansia durante l'episodio), possano in realtà essere delle manifestazioni somatiche di ansia.

### **1.6.2 Eventi precipitanti**

Fisher e Adams<sup>9</sup> furono i primi, nel 1964, ad interessarsi agli eventi accorsi subito prima dell'attacco, ritenendo che questo potesse servire a individuare la causa dell'AGT. Descrissero numerose situazioni fisiche precipitanti, come il nuotare in acqua fredda, il farsi una doccia calda, l'attività sessuale e la presenza di stimoli dolorosi. Caplan<sup>10</sup> notò che l'AGT insorgeva frequentemente in seguito a stress emotivi, stimoli dolorosi, procedure mediche (come interventi di angiografia o pratiche endoscopiche), immersione in acqua fredda, bagni o docce calde e la guida di veicoli. Tra i possibili fattori, Rosler e altri<sup>22</sup> individuarono anche l'esercizio fisico e la tosse.

L'insorgenza dell'AGT potrebbe essere associata a eventi che coinvolgono una risposta allo stress, un sovraccarico allostatico, alterazioni dell'omeostasi dell'organismo e stati emotivi, soprattutto in individui suscettibili<sup>66,67</sup>.

Si tende a separare i fattori precipitanti in due gruppi principali, fisici e psicologici, anche se talvolta è difficile distinguere se un evento è prettamente fisico o psicologico<sup>12</sup>.

Per quanto riguarda la frequenza di tali fattori scatenanti, Hodges e Warlow<sup>11</sup> riportarono nella loro coorte di 114 pazienti con AGT, che il 3% l'aveva manifestata dopo immersione in acqua fredda, il 3% dopo un rapporto sessuale, il 3% dopo procedure mediche invasive, il 18% in seguito ad esercizio fisico intenso, il 14% in seguito ad eventi emotivi stressanti (grave malattia di un familiare, decesso del coniuge, elevato carico di stress sul lavoro...).

Rosler e altri<sup>22</sup>, in uno studio sui fattori scatenanti dell'AGT, riportarono percentuali del 18% per l'immersione in acqua fredda, del 27% per gli stress emotivi, del 19% per l'esercizio fisico strenuo, dell'1,5% per i rapporti sessuali e dell'1,5% per la tosse.

### 1.6.3 Durata dell'episodio e timing di insorgenza

La durata esatta dell'episodio è spesso difficile da misurare con accuratezza: infatti, mentre l'insorgenza è facilmente databile quando testimoniata da altri soggetti, la risoluzione avviene gradualmente e non esistono al momento criteri utili a determinare l'inizio e la fine esatti di un episodio di AGT<sup>12</sup>. Ciononostante, la durata dell'amnesia ha un valore diagnostico per l'AGT, dato che Hodges e Warlow<sup>1</sup> hanno dimostrato che la brevità dell'episodio (< 1 ora) è una delle caratteristiche cliniche più importanti indicanti un fenomeno epilettico alla base dell'amnesia transitoria (l'altro è la molteplicità degli attacchi). L'AGT solitamente ha una durata compresa tra le 4 e le 6 ore<sup>13</sup>. L'episodio più breve registrato da Hodges e Warlow<sup>1</sup> fu di 4 ore e 20 minuti. Molti episodi durano tra 1 e 8 ore<sup>12</sup>. Il più breve episodio riportato in letteratura ha avuto una durata di 15 minuti<sup>72</sup>, il più lungo di 24 ore.

Tre studi (Schmidtke e Ehmsen<sup>24</sup>, 1998; Pai e Yang<sup>36</sup>, 1999; Pantoni e altri, 2005<sup>23,35,73</sup>) hanno descritto come l'AGT insorga preferibilmente al mattino. Quinette e altri<sup>12</sup>, nel loro studio del 2005 su 142 pazienti, hanno descritto come gli episodi di AGT compaiono preferibilmente al mattino o intorno a mezzogiorno.

### 1.6.4 Valutazione neuropsicologica

Gli aspetti neuropsicologici, nel corso della fase acuta della sindrome, sono caratterizzati da un disturbo selettivo della memoria episodica, in assenza di compromissione delle funzioni cognitive generali o di altre componenti della memoria, tipo la memoria a breve termine, la memoria semantica, la memoria procedurale (o memoria implicita) e il priming (fenomeno attraverso il quale i soggetti acquisirebbero la capacità di identificare una parola ripresentata in condizione di rumore o riprodurre la parola quando viene loro proposta la radice o parte di questa)<sup>74,75</sup>. La metamemoria (insieme dei processi di gestione e controllo delle operazioni svolte dalla memoria) è conservata, e questo spiega sia l'ansia reattiva che le domande incessanti e ripetitive nel corso della sindrome<sup>19</sup>. La compromissione cognitiva è limitata all'amnesia, senza afasia o aprassia<sup>19</sup>. Il sistema della memoria episodica risulta maggiormente interessato con estesa amnesia anterograda e significativa amnesia retrograda<sup>74,75</sup>. Tuttavia, l'esatto meccanismo che porta alla compromissione della memoria episodica rimane sconosciuto<sup>75,76</sup>. Alla fine dell'attacco si assiste a un progressivo, rapido e quasi completo recupero della memoria anterograda, al contrario il

completo recupero della memoria retrograda è più lento con ricomparsa prima degli avvenimenti passati e poi quelli recenti<sup>19</sup>. Quando l'attacco finisce, non sono riscontrabili alterazioni delle funzioni mentali, a eccezione di un vuoto permanente di memoria per quanto concerne il periodo dell'attacco stesso e, talvolta, di un intervallo di tempo che va da ore a giorni precedenti l'episodio.

## **1.7 Criteri diagnostici**

Quella dell'AGT è fondamentalmente una diagnosi clinica; l'aggiunta di ulteriori indagini ha generalmente lo scopo di escludere diagnosi alternative<sup>16</sup>. Come detto precedentemente, l'AGT si risolve spontaneamente nell'arco di 4-6 ore, o, comunque, dovrebbe risolversi al massimo entro le 24 ore. Un episodio di amnesia di durata superiore deve far pensare a un'altra eziologia, come ad un evento cerebrovascolare; al contrario, un episodio di amnesia della durata inferiore a un'ora suggerisce un episodio di natura epilettica<sup>19</sup>. Il primo che introdusse dei criteri diagnostici per l'AGT fu Caplan nel 1985<sup>10</sup> (vedi sezione 1.2), ma furono poi Hodges e Warlow<sup>1</sup>, nel 1990, a introdurre i 7 criteri diagnostici utilizzati ancora oggi. Essi ritenevano, infatti, che l'incertezza eziologica della malattia fosse la conseguenza della mancanza sia di criteri diagnostici ben definiti che di studi epidemiologici ben documentati; cercarono quindi di affrontare il problema conducendo studi su una serie di 153 casi per formulare i propri criteri diagnostici (Tab.1). Essi dimostrarono che gli aspetti clinici non risultavano particolarmente rilevanti al fine di distinguere pazienti con AGT pura dai pazienti con amnesia di altra natura, tuttavia, la soddisfazione dei criteri diagnostici era significativamente predittiva per un buon outcome. I pazienti colpiti da amnesia che non rispettavano i criteri per AGT presentavano una prognosi peggiore. Attualmente sono molto utilizzati i criteri diagnostici di Caplan e Hodges (Tab.2)<sup>1,10</sup>.



**(Tab.1)** Amnesia globale transitoria. Criteri diagnostici secondo Hodges e Warlow<sup>1</sup>. *Transient global amnesia. Diagnostic criteria according to Hodges and Warlow<sup>1</sup>.*

1.	Gli attacchi devono essere testimoniati e le relative informazioni raccolte da un osservatore attento che abbia assistito alla maggior parte degli attacchi
2.	Durante l'attacco deve essere presente una chiara amnesia anterograda
3.	Assenza sia di obnubilamento della coscienza che di perdita dell'identità personale; il deterioramento cognitivo deve essere limitato all'amnesia (no afasia, aprassia, ecc.)
4.	Assenza di sintomi neurologici di accompagnamento sia durante che dopo l'attacco
5.	Assenza di segni di natura epilettica
6.	Gli attacchi si devono risolvere entro le 24 ore
7.	Pazienti con storia recente di trauma cranico o di crisi epilettiche devono essere esclusi

**(Tab.2)** Criteri diagnostici per l'AGT secondo Hodges e Caplan<sup>1,10</sup>. *Diagnostic criteria for TGA according to Hodges and Caplan<sup>1,10</sup>.*

a.	Presenza di amnesia anterograda, testimoniata da un osservatore
b.	Assenza di obnubilamento della coscienza o perdita dell'identità personale
c.	Compromissione cognitiva limitata ad amnesia
d.	Nessun segno focale neurologico o epilettico
e.	Assenza di storia recente di trauma cranico o crisi epilettiche
f.	Risoluzione dei sintomi entro 24 ore
g.	Lievi sintomi vegetativi (cefalea, nausea, vertigini) potrebbero essere presenti durante la fase acuta

## 1.8 Esami strumentali

Al momento della formulazione della diagnosi di AGT, la domanda che spesso si fa il clinico è se procedere o meno con eventuali indagini strumentali, che trovano un valore soprattutto nella diagnosi differenziale di questo disturbo<sup>16</sup>.

Le tecniche più utilizzate per lo studio dell'AGT sono quelle di neuroimaging, alle quali si aggiungono lo studio Doppler del reflusso delle vene giugulari interne e lo studio neurofisiologico EEG<sup>16</sup>, usato principalmente nella diagnosi differenziale con l'amnesia epilettica transitoria (*transient epileptic amnesia*, TEA).

### 1.8.1 Neuroimaging

L'imaging neuroradiologico è spesso considerato dai clinici al momento del sospetto di un'AGT, ma generalmente i reperti ottenuti dall'esecuzione di una TC (tomografia computerizzata) in corso di un episodio sono normali<sup>16</sup>. Pertanto, le principali tecniche che sono state utilizzate nello studio dell'AGT sono: la risonanza magnetica a diffusione (*Diffusion-Weighted Imaging*, DWI), la tomografia a emissione di positroni (*Positron Emission Tomography*, PET) e la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (*Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT). I dati rilevati nei diversi studi sono risultati eterogenei, conflittuali e in molti casi non hanno messo in evidenza alterazioni<sup>77</sup>.

#### *PET e SPECT*

A partire dagli anni '90 sono stati eseguiti diversi studi di imaging quantitativo delle alterazioni regionali del glucosio cerebrale, del metabolismo dell'ossigeno e del flusso ematico cerebrovascolare con PET e SPECT, in modo particolare con la PET<sup>27</sup>. I dati derivati da studi PET e SPECT sono difficili da confrontare ed interpretare. La maggior parte delle alterazioni si normalizza in corso di follow-up. La variabilità in questi studi è dovuta probabilmente a differenze nella strutturazione degli stessi, quali ad esempio il protocollo immagine e la risoluzione, e al tempo trascorso tra l'episodio e l'esame, solitamente effettuato giorni o settimane dopo e pertanto non in grado di indagare l'evento fisiopatologico iniziale<sup>78</sup>. Studi SPECT hanno dimostrato modificazioni emodinamiche,

confermando così una transitoria perturbazione del lobo temporale mediale durante la fase acuta dell'AGT<sup>79,80</sup>. Studi PET hanno dimostrato alterazioni in diverse regioni come ippocampo, amigdala, nucleo lentiforme e neocorteccia<sup>81</sup>. Comunque, altri studi hanno evidenziato un aumento o una riduzione concomitante del flusso ematico cerebrale in altre strutture anatomiche, quali le aree unilaterali o bilaterali talamiche, prefrontali, frontali, dell'amigdala, striatali, cerebellari, occipitali, precentrali e postcentrali<sup>27,44,81-83</sup>.

### *Risonanza Magnetica (RM)*

L'utilizzo della RM ha permesso di visualizzare anomalie in strutture cerebrali importanti per i processi mnesici, in particolare nella regione mesiotemporale<sup>27</sup>. I primi risultati ottenuti con la RM sono comunque stati inconsistenti e controversi per quanto riguarda il tipo e la localizzazione delle anomalie del segnale descritte in alcuni pazienti<sup>46,84-93</sup>. Dati recenti acquisiti da studi effettuati con l'uso della RM ad alta definizione hanno mostrato lesioni focali iperintense che correlano con una riduzione della diffusione nell'ippocampo laterale<sup>44,61,94-98</sup>. Un'analisi dettagliata delle lesioni dell'ippocampo mostra che la quasi totalità di esse possono essere selettivamente individuate a livello dell'area corrispondente al settore CA1 (settore di Sommer) del corno di Ammone<sup>61,94</sup>.

Studi recenti di imaging sono stati condotti in pazienti con AGT con la tecnica della risonanza magnetica di diffusione (DWI – *Diffusion-Weighted Imaging*). Il principio della DWI si basa sulla naturale sensibilità del segnale RM al movimento delle molecole d'acqua: queste, attraverso i campi magnetici generati dal gradiente di risonanza, sono costrette a un cambiamento di fase responsabile del tipo di segnale, determinato dal coefficiente di diffusione dell'acqua all'interno delle membrane cellulari, che risulta d'intensità inversamente proporzionale alla possibilità di movimento dell'acqua stessa<sup>99</sup>. Pertanto, aree in cui è presente un danno alle membrane cellulari, per l'elevato coefficiente di diffusione saranno caratterizzate da segnale ipointenso. Il contrario si verifica nella fase acuta delle lesioni ischemiche, quando l'edema citotossico sequestra acqua nel compartimento intracellulare, ancora ricco di membrane, con effetto di ridurre la diffusione e di produrre un aumento di segnale che corrisponde a un'iperintensità sulle immagini di diffusione<sup>100</sup>. Studi condotti con questa tecnica hanno dimostrato, in pazienti con AGT, lesioni focali iperintense che correlano con una riduzione della diffusione in più dell'80% dell'ippocampo laterale<sup>101</sup> (Figura 3). Recenti dati di neuroimaging hanno mostrato che la sensibilità nell'individuare le lesioni ippocampali in pazienti con AGT da parte della DWI

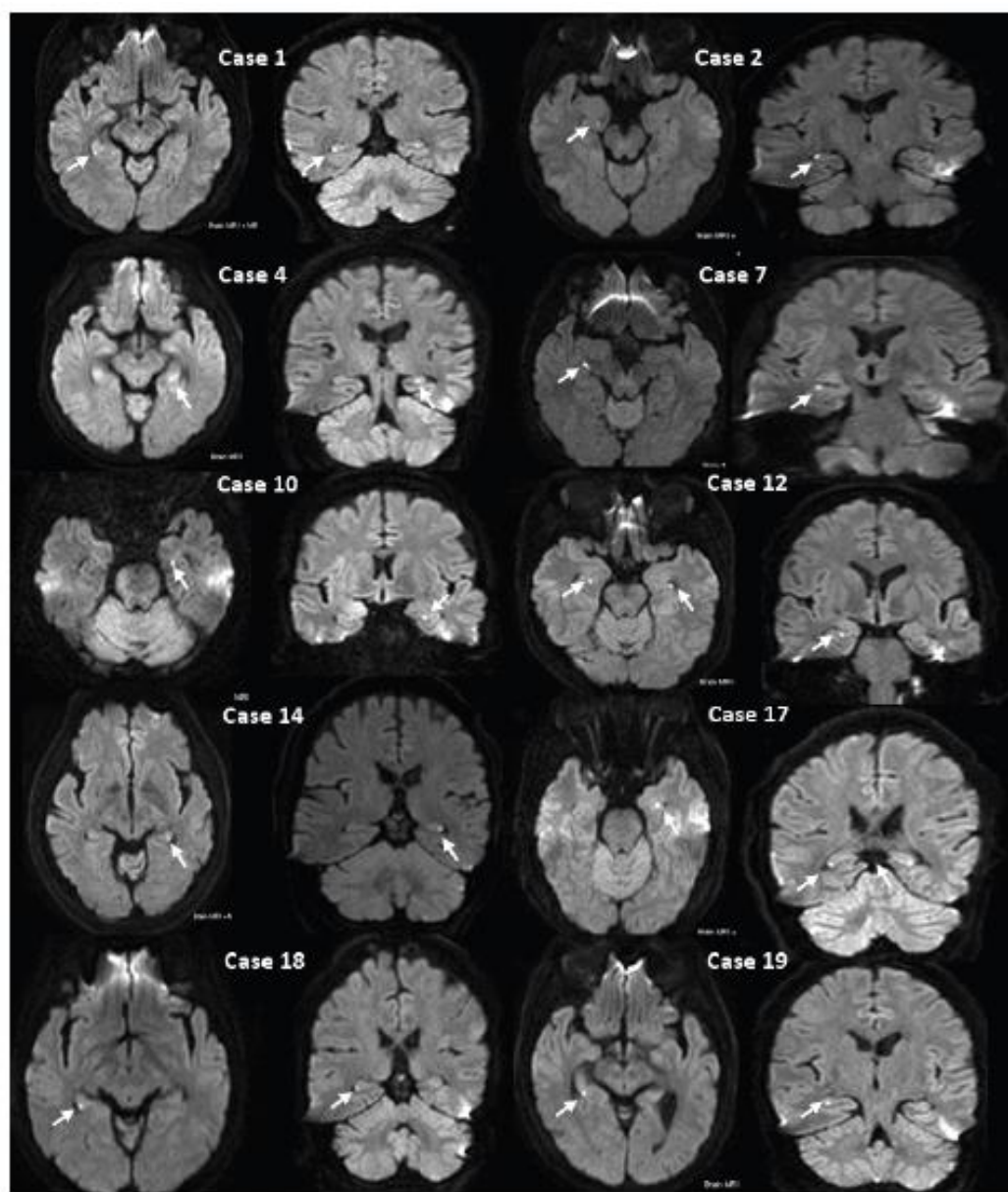
è dipendente dal tempo entro cui si effettua l'imaging: il livello massimo di sensibilità lo si ha entro 24-48 ore dall'insorgenza dei sintomi, quindi immagini acquisite troppo precocemente possono non essere in grado di individuare queste lesioni<sup>61,90</sup>. L'evoluzione delle lesioni dell'ippocampo è stata studiata misurando l'andamento temporale del coefficiente di diffusione apparente delle lesioni in DWI mediante l'uso di RM seriali a 3 Tesla<sup>95,97</sup>. La fase acuta dell'AGT tipicamente non dura più di 12 ore. Utilizzando la DWI è possibile vedere lo sviluppo delle lesioni nel corso di 24-48 ore e queste possono essere rilevate per un massimo di 7-10 dopo l'evento acuto<sup>27</sup>. In un certo numero di pazienti, tuttavia, non vi sono lesioni riconoscibili in DWI nonostante la sintomatologia tipica. Ciò suggerisce un fenomeno soglia-dipendente dei meccanismi fisiopatologici che provocano deficit funzionali in CA1, ma non alterazioni di segnali individuabili alla RM<sup>27</sup>. Tuttavia, nei pazienti senza lesioni ippocampali identificabili, non può essere esclusa una diversa eziologia che conduce alla sindrome amnestica<sup>27</sup>. Alcune principali raccomandazioni pratiche per gli esami DWI nell'AGT sono: l'utilizzo preferibilmente di una RM a 3 Tesla, una finestra temporale di 24-72 ore dall'insorgenza dei sintomi e uno spessore di 3 mm delle sezioni per ridurre al minimo l'effetto di averaging del volume parziale<sup>94,97</sup>.

Lesioni osservate con la DWI possono essere individuate anche mediante l'uso di immagini T2-pesate<sup>102</sup>. Le dimensioni delle lesioni iperintense variano da 1 fino a 5 mm<sup>27</sup>. Non sono state osservate sequele strutturali nel settore CA1 rilevabili con RM ad alta risoluzione<sup>94,102</sup>.

In aggiunta alla DWI, che fornisce informazioni sull'integrità strutturale del tessuto cerebrale, la spettroscopia di risonanza magnetica nucleare permette la valutazione in vivo dei cambiamenti metabolici delle strutture cerebrali<sup>27</sup>. Studi di imaging combinanti MRI e la spettroscopia di risonanza magnetica delle lesioni del settore CA1 hanno rilevato un distinto picco dei lattati<sup>98</sup>, e, essendo essi marcatori di stress metabolico, indicano con tutta probabilità uno stress metabolico acuto dei neuroni CA1, nel corso dell'AGT<sup>98</sup>.

L'evoluzione delle lesioni del settore CA1 del corno di Ammone riscontrata in corso di AGT suggerisce una perturbazione transitoria dei circuiti della memoria ippocampali o mesiotemporali<sup>27</sup>.

**Figura 3** – Riscontri in RM nei pazienti con AGT: immagini T2-pesate e in DWI mostrano una piccola lesione ad elevata intensità di segnale nella regione laterale dell'ippocampo (casi 1, 2, 4, 7, 10, 12, 14, 17, 18 e 19) <sup>44</sup>.



### 1.8.2 Studio Doppler delle vene giugulari interne

Come meccanismi eziopatogenesi dell'AGT sono stati proposti un'ischemia venosa da reflusso tramite il sistema della vena giugulare interna e l'incompetenza delle valvole della stessa, e questi fenomeni possono essere documentati dall'esecuzione di uno studio Doppler delle vene giugulari interne<sup>63</sup>, che potrebbe quindi essere proposto come esame da eseguire in corso di AGT, quantomeno per esplicarne la patogenesi. Tuttavia, non tutti i pazienti presentano questo reflusso come causa dell'episodio di AGT, e non tutti gli individui con incompetenza del sistema valvolare della giugulare interna sviluppano AGT. Inoltre, studi Doppler delle vene giugulari interne non sono generalmente eseguiti e, conseguentemente, la loro affidabilità varia a seconda dei centri dove vengono eseguiti<sup>16</sup>. Per concludere, questi studi non possono pertanto essere raccomandati come indagini di routine per confermare o escludere la diagnosi di AGT<sup>16</sup>.

### 1.8.3 Elettroencefalogramma (EEG)

La valenza diagnostica dell'EEG è anch'essa limitata. Durante e dopo un attacco di AGT il tracciato EEG generalmente è normale<sup>34,103,104</sup>. Comunque, episodi transitori di amnesia possono essere la manifestazione di una crisi epilettica. Questo fenomeno, conosciuto come amnesia epilettica transitoria (*transient epileptic amnesia*, TEA), tende ad essere breve e ricorrente, e può essere accompagnato da altre manifestazioni, come automatismi verbali e allucinazioni olfattive o gustative<sup>16</sup>. Pertanto, un tracciato EEG dovrebbe essere eseguito nel caso si consideri la TEA una diagnosi plausibile e non per confermare o escludere una diagnosi di AGT.

## 1.9 Diagnosi differenziale

C'è un gruppo limitato, ma importante, di patologie che possono simulare clinicamente un'AGT (Tab.3).

(Tab.3) Diagnosi differenziale dell'AGT <sup>27</sup> . <i>Differential diagnosis of TGA.</i>	
a.	Attacco ischemico transitorio (TIA) o stroke nel territorio vascolare di distribuzione dell'arteria cerebrale posteriore
b.	Crisi parziale complessa prolungata o stato epilettico non convulsivo
c.	Amnesia epilettica transitoria (TEA)
d.	Ipoglicemia
e.	Amnesia psicogena, fuga psicogena, disordini dissociativi, delirium
f.	Intossicazione da droghe/farmaci, effetti collaterali di alcuni farmaci
g.	Amnesia post-traumatica
h.	Infezione cerebrale

### 1.9.1 Attacco ischemico transitorio (TIA) o stroke

Un attacco ischemico transitorio (TIA) nel territorio di distribuzione dell'arteria cerebrale posteriore potrebbe mostrare il quadro clinico di una sindrome amnestica; in maniera simile, un infarto nel territorio dell'arteria corioidea anteriore potrebbe risultare in deficit amnestici<sup>105</sup>. Infatti, il corpo dell'ippocampo è vascolarizzato principalmente dell'arteria cerebrale posteriore, che si ramifica nell'arteria cerebrale posteriore prossimale, nelle arterie ippocampali anteriore, media e posteriore e infine nei segmenti terminali longitudinali delle arterie ippocampali<sup>105</sup>. Lesioni strategiche del talamo mediale nel territorio di vascolarizzazione delle arterie talamo-perforanti possono determinare un'amnesia diencefalica<sup>106</sup>. Se è sospettato uno stroke, soprattutto quando sono associati segni neurologici focali (sensitivi o motori), dovrebbe essere fatta una valutazione dei fattori di rischio associati ed essere eseguita una TC e/o a una RM dell'encefalo, cui si

dovrebbero associare gli esami del sangue, un ECG, un doppler dei vasi cerebro afferenti e una valutazione cardiologica<sup>27</sup>.

### **1.9.2 Crisi parziali complesse**

Le crisi parziali complesse possono presentare un evento iniziale, cioè l'aura, caratterizzata da una sensazione di aumentata realtà o familiarità (*déjà-vu*) o di estraneità e non familiarità (*jamaïs-vu*). Le esperienze psichiche che possono essere sperimentate dal soggetto sono davvero tante, la paura e l'ansia sono tra le esperienze affettive più comuni, ma può essere riferita contentezza, depressione così come senso di depersonalizzazione. Spesso i soggetti riportano che gli oggetti e le persone nell'ambiente circostante possono rimpicciolirsi o ingrossarsi (micropsia e macropsia)<sup>19</sup>. Quando vi è alterazione della coscienza con periodo di non responsività possono comparire componenti motorie che prendono la forma di automatismi, come schiocchi delle labbra, movimenti di masticazione o di deglutizione, salivazione, maldestri movimenti delle mani<sup>19</sup>. Una delle difficoltà che si incontrano nel valutare un paziente con AGT è quella di capire se il paziente, durante l'attacco, era in contatto con l'ambiente e capace di prestazioni mentali a livello elevato e se era presente un'amnesia retrograda; queste caratteristiche, oltre all'esecuzione di un tracciato EEG, sono importanti per la diagnosi differenziale con una crisi parziale complessa<sup>19</sup>. Inoltre, le crisi parziali complesse e le crisi del lobo temporale si possono manifestare come amnesia epilettica transitoria (TEA), i cui criteri diagnostici sono riportati in tabella 4 e i cui caratteri clinici sono descritti nella sezione seguente.

### **1.9.3 Amnesia epilettica transitoria (transient epileptic amnesia, TEA)**

Si tratta di una forma di epilessia caratterizzata da episodi ricorrenti e transitori di perdita isolata di memoria. Gli episodi hanno la tendenza ad avvenire al risveglio e sono caratterizzati da amnesia anterograda e retrograda<sup>19</sup>. I criteri diagnostici sono riportati in tabella 4.

L'AGT non è associata ad alterazioni della coscienza, a perdita dell'identità personale o a movimenti stereotipati; inoltre, durante l'episodio di EGT il tracciato EEG è solitamente normale, non presentando alterazioni suggestive di attività epilettiforme<sup>27</sup>.



**(Tab.4)** Criteri diagnostici dell'amnesia epilettica transitoria (TEA)<sup>107,108</sup>.  
*Diagnostic criteria of transient epileptic amnesia*<sup>107,108</sup>.

1.	Storia di episodi di amnesia transitoria testimoniata
2.	Durante l'episodio, le funzioni cognitive diverse dalla memoria sono giudicate conservate da un osservatore affidabile
3.	Evidenza alla diagnosi di epilessia, diagnosticata dalla presenza di uno o più delle seguenti caratteristiche: Anomalie epilettiformi al tracciato EEG Insorgenza concomitante di altre manifestazioni tipiche di una crisi epilettica (allucinazioni olfattive, schiocchi delle labbra...) Buona risposta ai farmaci antiepilettici

#### 1.9.4 Ipoglicemia

Crisi convulsive derivanti da uno stato di ipoglicemia o l'ipoglicemia stessa possono risultare in un deficit amnestico e devono essere considerate nella diagnosi differenziale, soprattutto se il paziente è giovane e diabetico<sup>27</sup>.

#### 1.9.5 Disturbi psichiatrici

Disturbi psichiatrici, quali i disordini dissociativi, le fughe psicogene, il delirium o un episodio acuto di depressione, devono essere considerati nella diagnosi differenziale con l'AGT; a questi vanno aggiunti i possibili effetti collaterali di una terapia con psicofarmaci (come gli anticolinergici)<sup>109</sup>.

Il delirium è una sindrome psico-organica, a esordio acuto o subacuto, caratterizzata da un'alterazione dello stato di coscienza. Dal punto di vista clinico si caratterizza per la compromissione dello stato di vigilanza e dell'attenzione, dell'orientamento, del pensiero astratto e della memoria, del comportamento e del ciclo sonno-veglia<sup>19</sup>. Le allucinazioni visive sono fortemente suggestive di delirium<sup>19</sup>.

Le amnesie psicogene sono comuni nei soggetti giovani e l'amnesia per lo più è caratterizzata prevalentemente da amnesia retrograda; si assiste, contrariamente all'AGT,

alla perdita sia della memoria autobiografica che dell'identità personale<sup>19</sup>. Spesso è scatenata da eventi stressanti della vita.

Per fuga psicogena si intende un improvviso, inaspettato, allontanamento dal proprio ambiente, con incapacità di ricordare il proprio passato, confusione riguardo alla propria identità personale e parziale o completa assunzione di una nuova personalità<sup>19</sup>.

#### **1.9.6 Intossicazione da farmaci**

Un'intossicazione da farmaci che hanno un effetto sul SNC, come farmaci ipnotici, benzodiazepine, oppioidi o antidepressivi, deve essere considerata nella diagnosi differenziale, in quanto può mimare una sindrome amnestica acuta, anche se i pazienti tipicamente presentano, contrariamente all'AGT, un'alterazione dello stato di coscienza con rallentamento psicomotorio o sonnolenza<sup>27</sup>. Ottenere una corretta anamnesi farmacologica è quindi mandatorio in questi pazienti.

#### **1.9.7 Amnesia post-traumatica e infezioni cerebrali**

Un trauma cranico può esitare in un'amnesia post-traumatica, e l'insorgenza acuta di condizioni residue di un'encefalite erpetica o limbica può presentarsi anch'esse con una sindrome amnestica, anche se queste sono solitamente accompagnate da uno stato confusionale e da segni neurologici focali<sup>27</sup>.

#### **1.9.8 Una guida pratica alla diagnosi e alla diagnosi differenziale dell'AGT**

Alla luce delle sue caratteristiche cliniche e delle condizioni che possono mimarne gli aspetti, Bartsch e Günther<sup>27</sup> hanno suggerito una guida pratica alla diagnosi di AGT a letto del paziente (Tab.5).

**(Tab.5)** Guida pratica per la valutazione diagnostica di un episodio acuto di AGT a letto del paziente<sup>27</sup>.

**Segni a supporto della diagnosi:**

L'insorgenza dei sintomi è stata preceduta da esercizio fisico strenuo o da eventi emotivi intensi?

I sintomi sono limitati alla perdita della memoria?

Il paziente ripete continuamente le stesse domande?

Il paziente è cooperante, capace di eseguire gli ordini impartiti e capace di ricordare i nomi degli oggetti?

**Segni non a supporto della diagnosi:**

Ci sono indicazioni suggestive di ipoglicemia, trauma, crisi epilettiche o di recenti cambiamenti della terapia farmacologica?

Ci sono segni neurologici focali?

Il paziente è agitato, sonnolento o rallentato?

Il paziente è in grado di ricordare i dettagli e il decorso temporale dell'episodio acuto?

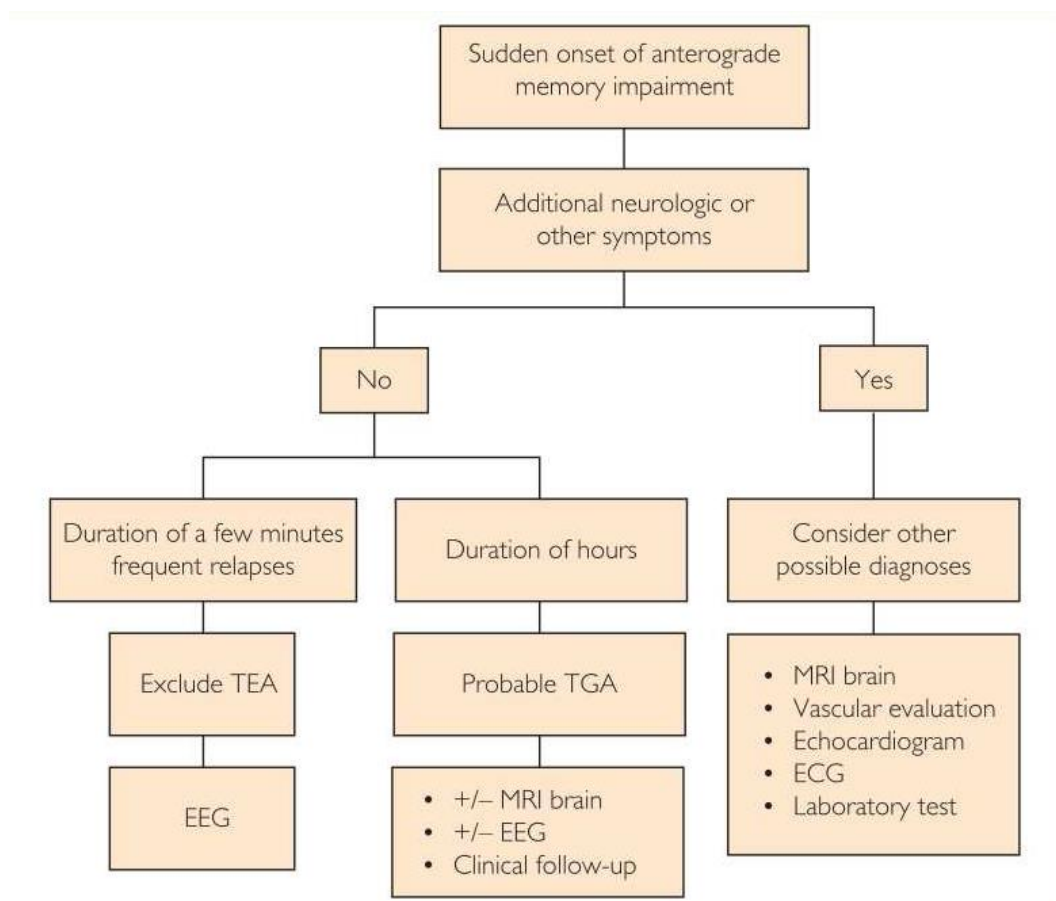
C'è solo un'amnesia retrograda?

Ci sono stati episodi ripetuti di amnesia (> 3 episodi all'anno)?

### 1.9.9 Amnesia anterograda ad insorgenza acuta: un algoritmo diagnostico

Alla luce delle possibili diagnosi differenziali, Julieta e altri<sup>16</sup> hanno proposto un algoritmo diagnostico da utilizzare in pazienti che si presentano con un'amnesia anterograda ad insorgenza acuta (Figura 4).

**Figura 4** - Algoritmo diagnostico di un paziente che si presenta con un'amnesia anterograda ad insorgenza acuta<sup>16</sup>



## **1.10 Terapia**

Al momento, non esiste una terapia specifica per l'AGT. Gli episodi sono auto-limitantesi e si nota un graduale miglioramento e recupero della memoria entro 24 ore, in assenza di qualsiasi intervento terapeutico<sup>16</sup>. L'AGT è una condizione benigna che non richiede altri trattamenti se non la rassicurazione e il supporto psicologico al paziente e ai familiari<sup>110</sup>. Sembrerebbe comunque prudente far evitare a questi soggetti qualsiasi manovra che possa far aumentare la pressione venosa intratoracica, perlomeno fino alla risoluzione dell'amnesia<sup>16</sup>.

## **1.11 Prognosi**

L'AGT è generalmente considerata una condizione benigna<sup>16</sup>. Sono stati condotti alcuni studi che hanno indagato l'outcome di questi pazienti nel lungo periodo, soprattutto per quanto riguarda il rischio di ricorrenza dell'AGT, e l'incidenza del decadimento cognitivo, di stroke e di crisi epilettiche<sup>16</sup>.

Il tasso di ricorrenza dell'AGT è molto vario a seconda degli studi che vengono presi in considerazione (si va da un 2.9 fino a un 23.8%), come si può vedere in tabella 6<sup>16</sup>. La ragione alla base di queste differenze non è chiara. Non c'è correlazione con la durata del follow-up, e non sembra poter essere spiegata con le differenti dimensioni delle coorti di pazienti prese in esame<sup>16</sup>. La sensibilità della definizione usata per individuare i casi di AGT potrebbe essere importante, come è suggerita dal fatto che lo studio che riporta la più alta incidenza di ricorrenza include sia episodi probabili che certi di AGT<sup>56</sup>. L'uso di definizioni meno sensibili ma più specifiche potrebbe risultare in un più basso tasso di ricorrenza. Percentuali di ricorrenza tra l'8 e il 18% nei 6-7 anni successivi l'episodio sembrano essere le più verosimili, ma dovranno essere svolti ulteriori studi a riguardo<sup>16</sup>.

**(Tab.6)** Tassi riportati di ricorrenza per AGT. *Reported recurrence rates for TGA*

Reference, year	Recurrence rate (%)	Size of cohort (No.)	Mean lenght of follow-up (mo)
Melo <sup>43</sup> et al. 1992	2.9	51	39
Pantoni <sup>23</sup> et al. 2005	8	51	81.6
Zorzon <sup>58</sup> et al. 1995	9.4	64	45.6
Gandolfo <sup>111</sup> et al. 1992	18.6	102	82.2
Koltzsch <sup>29</sup> et al. 1996	23	53	NR
Miller <sup>56</sup> et al.	23.8	277	80

Alcuni studi hanno riportato di aver assistito a un completo recupero della funzione cognitiva in un tempo compreso tra 5 giorni e 6 mesi dopo l'episodio di AGT<sup>70,74,94,112</sup>. Comunque, altre indagini hanno evidenziato come una disfunzione della memoria possa persistere oltre la fase acuta dell'AGT, anche quando il paziente sembra clinicamente tornato alla normalità o non sembra avere consapevolezza del proprio deficit<sup>113-116</sup>. Alcuni di questi potrebbero rispettare i criteri per un deterioramento cognitivo lieve<sup>117</sup>. Inoltre, nei pazienti che hanno avuto ripetuti episodi di AGT risulta esserci un maggior deterioramento delle capacità mnemoniche e delle funzioni visuospaziali rispetto a coloro che hanno sperimentato un singolo episodio, quando si esaminano questi soggetti ad almeno un mese dall'attacco<sup>118</sup>. Il rischio a lungo termine di deterioramento cognitivo non è stato adeguatamente valutato al momento, anche se un singolo studio ha evidenziato come, in un follow-up di 82.2 mesi, la percentuale di pazienti che avevano avuto AGT e che sviluppavano demenza nel periodo di osservazione era del 2.9%, percentuale del tutto sovrapponibile all'incidenza nella popolazione generale<sup>111</sup>.

L'AGT non sembra conferire un aumentato rischio di sviluppare un ictus ischemico<sup>16</sup>. Le informazioni disponibili suggeriscono che i pazienti che hanno avuto un'AGT abbiano un rischio di ictus ischemico, infarto del miocardio e arteriopatia periferica sovrapponibile a quello della popolazione generale, e che il rischio sia significativamente più basso rispetto a pazienti con TIA o sindrome lacunare<sup>23,58,111</sup>. Recentemente, uno studio che ha coinvolto

4299 pazienti con AGT ha dimostrato che il rischio di stroke dopo una diagnosi di AGT (0.54%) era simile a quello che si trovava dopo una diagnosi di emicrania (0.22%), era più basso rispetto al rischio dopo una crisi epilettica (0.90%), ed era molto più basso rispetto a quello dopo un TIA (4.72%)<sup>119</sup>.

Non è stato dimostrato un aumento del rischio di crisi epilettiche rispetto alla popolazione generale, dopo un episodio di AGT<sup>16</sup>. Alcuni studi hanno mostrato un leggero aumento del rischio di crisi epilettiche durante un follow-up a lungo termine, ma si è concluso che probabilmente ad alcuni di questi pazienti era stata diagnosticata un'AGT quando invece si trattava di una crisi epilettica<sup>16</sup>. Questo è stato suggerito sia dalle anomalie dei tracciati EEG intercritici registrati sia dalla reinterpretazione delle manifestazioni cliniche<sup>11,23,56</sup>.

## **1.12 Gestione del paziente con AGT in PS**

Un episodio di AGT ha delle caratteristiche così specifiche che, quando correttamente inquadrato, può essere diagnosticato in tutta sicurezza sulla base dei soli parametri clinici<sup>120</sup>. C'è stato un acceso dibattito in letteratura riguardo la gestione del paziente con AGT nei dipartimenti di emergenza e sugli accertamenti ai quali sottoporre tali pazienti<sup>120</sup>. Sandson e Price<sup>121</sup> affermano che la valutazione dovrebbe includere (ma non limitarsi a) uno screening tossicologico, una RMN dell'encefalo, un EEG, un monitoraggio Holter-ECG e un esame ecocardiografico. Ci sono però poche evidenze a supporto di un approccio così aggressivo, sia esso in emergenza o in elezione. Infatti, la sindrome sembra avere una buona prognosi e, una volta diagnosticata correttamente, richiede pochi esami di conferma<sup>120</sup>.

È stato documentato come l'alcol etilico e una grande varietà di tossine possano determinare uno spettro di alterazioni nello stato mentale individuale (da cambiamenti sottili fino al coma). In uno studio caso-controllo su 114 pazienti<sup>1</sup> non sono state riportate evidenze a favore dell'alcolismo acuto o cronico come causa di AGT. Dato che sia l'alcol che una grande quantità di agenti tossici ricercati con gli esami di screening di routine producono generalmente sindromi cliniche ben riconoscibili e diverse da quella dell'AGT, non sembra che questi esami trovino un ruolo nella diagnosi di AGT.

Alterazioni metaboliche o elettrolitiche possono determinare alterazioni dello stato mentale ma non causare una sindrome clinica specifica come quella dell'AGT<sup>120</sup>. In uno studio

condotto su 18 pazienti con AGT, non sono state riscontrate alterazioni agli esami ematochimici di routine (glicemia, elettroliti, enzimi epatici) e ai test di coagulazione<sup>52</sup>.

Il prelievo e l'esame del liquido cefalo-rachidiano è sempre richiesto in caso di sospetta infezione del sistema nervoso centrale (SNC), a meno che non sia aumentata la pressione intracranica. Le infezioni del SNC si presentano con una sintomatologia del tutto diversa rispetto a quella dell'AGT. In uno studio su 15 pazienti con AGT, è stato prelevato ed esaminato il liquido cefalo-rachidiano e non sono state riscontrate alterazioni<sup>52</sup>. Pertanto, una puntura lombare non è indicata a meno che non sia sospettata un'infezione del SNC.

Lesioni occupanti spazio e sanguinamenti intracranici possono determinare alterazioni acute dello stato mentale<sup>120</sup>. In uno studio caso-controllo, 13 pazienti sono stati sottoposti a TC cranio, 10 di questi entro 48 ore dall'inizio dell'episodio e gli altri 3 entro 3 settimane. 5 scansioni su 13 sono risultate nella norma, in un paziente è stata evidenziata una piccola lacuna a livello del talamo e in un secondo paziente un piccolo infarto emorragico talamico posteriore; in un terzo paziente è stata evidenziata un'encefalomalacia del lobo posteriore dell'encefalo e un quarto paziente aveva delle alterazioni encefaliche consistenti, dovute a precedenti infarti a sede temporale e cerebellare. Un quinto paziente mostrava marcata atrofia temporale e occipitale senza alterazioni focali<sup>52</sup>. Anche se sono state identificate molto più frequentemente alterazioni alla TC nei pazienti con AGT rispetto ai controlli, questo studio non ha mostrato differenze significative. Uno studio fatto da Hodges e Warlow<sup>1</sup>, 95 pazienti con AGT sono stati sottoposti a TC cranio senza mezzo di contrasto a distanza di una media di 40 giorni dall'episodio. In nessun caso è stato riscontrato un tumore cerebrale; nel 12% dei casi sono state riscontrate delle piccole lesioni lacunari, nessuna delle quali coinvolgeva strutture riguardanti i processi mnesici come il talamo mediale e il lobo temporale. Confrontando le immagini dei pazienti con AGT rispetto a quelle dei controlli, non sono emerse differenze significative, portando gli autori ad affermare che una TC cranio non dovrebbe essere eseguita dopo un episodio isolato di AGT, se non per escludere diagnosi alternative.

Per quanto riguarda l'esecuzione di un esame EEG, ci sono vari studi a riguardo. Uno studio<sup>122</sup> ha coinvolto 10 pazienti con AGT: in 1 paziente l'esame EEG è stato registrato al momento dell'episodio, negli altri 9 a distanza di 1-10 giorni dall'attacco. L'EEG è risultato normale in 6 pazienti, mentre in 4 pazienti erano presenti anomalie. Ciononostante, da questo studio non è stato possibile capire se le alterazioni erano accorse prima o dopo l'attacco amnesico. In uno studio caso-controllo, 18 pazienti sono stati sottoposti ad un esame EEG, e solo in 4 casi sono state riportate anomalie<sup>52</sup>. L'EEG, al



momento, rimane più che altro uno strumento nello studio dell'AGT e dovrebbe essere utilizzato nei caso di episodi brevi e ricorrenti di AGT, allo scopo di escludere una diagnosi di epilessia<sup>120</sup>.

Se un paziente si presenta in PS con un episodio di amnesia che rispetta i criteri diagnostici descritti precedentemente (vedi sez. 1.7), c'è poca evidenza che qualcuno degli esami descritti sopra possa essere di aiuto nella formulazione della diagnosi di AGT, anche se l'attacco è ancora in corso. Inoltre, la natura transitoria dell'amnesia è una delle caratteristiche fondamentali di questa patologia, quindi il clinico, una volta fatta la diagnosi, può rassicurare il paziente e la famiglia, dicendo loro che l'amnesia recederà spontaneamente nell'arco di 24 ore.

## 2. SCOPO DELLO STUDIO

Scopi dello nostro studio sono stati i seguenti:

1. Verificare la frequenza di successivi episodi di AGT nella coorte di pazienti esaminati;
2. Valutare l'AGT come possibile fattore predittivo di una patologia neurologica;
3. Individuare eventuali fattori predisponenti la ricorrenza dell'AGT.

### 3. MATERIALI E METODI

#### 3.1 Disegno dello studio

Studio di coorte condotto presso il Dipartimento di Emergenza-Accettazione (DEA) dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP) su pazienti con diagnosi di AGT, dimessi ricoverati o posti in osservazione breve intensiva (OBI) nel periodo compreso tra il 1 Gennaio 2010 e il 31 Dicembre 2014, sottoposti a successiva valutazione in follow-up con somministrazione di questionario anamnestico telefonico.

#### 3.2 Popolazione di studio

Sono stati arruolati un totale di 119 pazienti, dei quali 57 (47,90%) donne e 62 uomini (52,10%), dato concorde con la letteratura per una non significativa differenza di genere<sup>12</sup>.

L'età media è risultata di  $64,02 \pm 9,06$  anni (leggermente più elevata rispetto a quella riportata da Hodges e Warlow<sup>1</sup> nel 1990:  $62,3 \pm 8,5$  anni), con un valore minimo di 27 e uno massimo di 82 anni.

La metà dei pazienti colpiti aveva un'età compresa tra i 65 e i 75 anni.

<b>(Tab.7) Frequenza dell'AGT per fasce d'età</b>		
<b>Fasce d'età (anni)</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
25-45	1	0,84%
45-55	18	15,13%
55-65	39	32,77%
<b>65-75</b>	<b>50</b>	<b>42,02%</b>
75-85	11	9,24%

<b>(Tab.8) Frequenza dell'AGT per fasce d'età (divisa per genere)</b>		
<b>GENERE: F</b>		
<b>Fascia d'età (anni)</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
25-35	1	1,75%
45-55	5	8,77%
55-65	17	29,82%
<b>65-75</b>	<b>27</b>	<b>47,37%</b>
75-85	7	12,28%
<b>GENERE: M</b>		
<b>Fascia d'età (anni)</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
25-35	0	0,00%
45-55	13	20,97%
55-65	22	35,48%
<b>65-75</b>	<b>23</b>	<b>37,10%</b>
75-85	4	6,45%

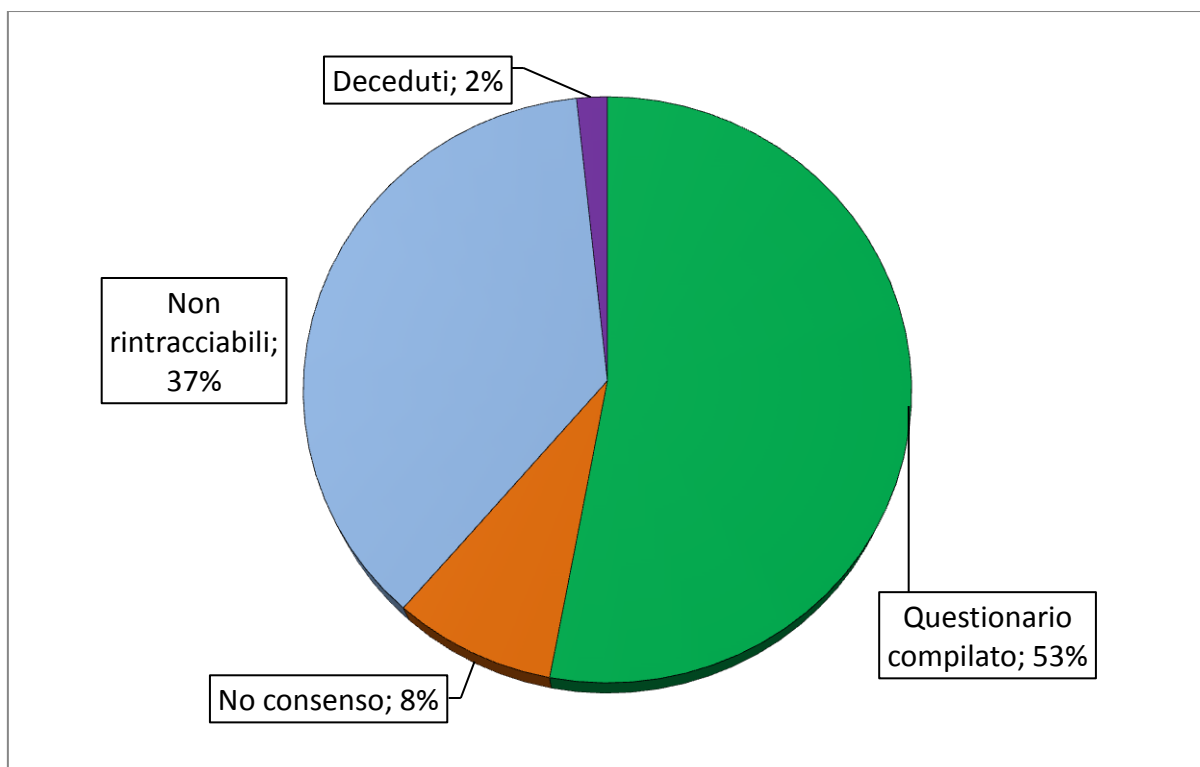
Dei 119 pazienti (Tab.9), sono usciti dallo studio 54 (45,37%):

- 44 (36,97%) perché non rintracciabili telefonicamente;
- 10 (8,40%) perché non hanno fornito il consenso al questionario telefonico.

Dei 65 pazienti rimasti (54,62%), 2 pazienti (2%) non sono stati inclusi nella valutazione in follow-up in quanto deceduti, e 63 (52,94%) hanno acconsentito alla compilazione del questionario.

(Tab.9) Selezione dei pazienti per lo studio		
Popolazione di studio	Frequenza	Percentuale
Deceduti	2	1,68%
No consenso	10	8,40%
Non rintracciabili	44	36,97%
Questionario compilato	63	52,94%
Totale	119	100,00%

**Grafico 1** – selezione dei pazienti per lo studio



### 3.3 Strumenti d'indagine

Ci siamo avvalsi dei seguenti strumenti d'indagine:

- Cartella clinica di accesso al pronto soccorso, ottenuta tramite il programma FirstAid utilizzato presso il DEA di Pisa;
- Questionario telefonico, elaborato sulla base delle informazioni ottenute dalla letteratura.
- Criteri diagnostici di Hodges e Warlow<sup>1</sup>.

#### 3.3.1 Cartella clinica di accesso in pronto soccorso

Dalla cartella clinica di accesso in pronto soccorso, abbiamo ottenuto:

- I dati anagrafici dei pazienti: età, sesso, data di accesso al DEA, recapito telefonico;
- Anamnesi patologica remota: patologie pregresse, episodi precedenti di AGT, patologia psichiatrica, fattori di rischio cardiovascolari;
- Anamnesi patologica prossima: dinamica dell'evento e fattori scatenanti, presenza o meno di testimoni, eventuali sintomi associati;
- Anamnesi farmacologica: terapia antiaggregante o anticoagulante in atto;
- Diagnostica strumentale eseguita: TC cranio, Ecocolordoppler dei vasi cerebroafferenti (ECD VCA);
- Consulenza neurologica;
- Eventuale terapia consigliata alla dimissione;

- Esito: dimissione a domicilio, dimissione volontaria, osservazione breve intensiva (OBI), ricovero.

### 3.3.2 Questionario telefonico

Basandoci sui dati forniti dalla letteratura, abbiamo elaborato un questionario telefonico al quale sottoporre i pazienti dello studio.

La prima parte del questionario è servita per approfondire la valutazione delle seguenti informazioni:

- **Fattori di rischio cardiovascolari**

In accordo con l'ipotesi che vede la patogenesi dell'AGT correlata ad eventi ischemici o tromboembolici<sup>44-47</sup> abbiamo deciso di valutare, nella nostra coorte di pazienti, la presenza dei principali fattori di rischio cardiovascolari, quali: pregressi eventi cardiovascolari (CV) o cerebrovascolari, familiarità per eventi CV (intesa come eventi CV verificatisi in familiari di primo grado di età < 60 anni), ipertensione arteriosa (pressione arteriosa sistolica > 140 mmHg, o pressione arteriosa diastolica > 90 mmHg, o in caso di terapia antiipertensiva in atto), diabete mellito (DM), dislipidemia, fumo di sigaretta.

- **Patologie preesistenti**

In accordo con i dati della letteratura, abbiamo indagato l'eventuale presenza, antecedente all'episodio di AGT, delle seguenti patologie: fibrillazione atriale (FA) parossistica, persistente o permanente, storia nota di emicrania, storia di epilessia o di crisi epilettiche.

È stata inoltre indagata la presenza di una patologia psichiatrica, in particolare di: sindrome depressiva, sindrome ansiosa, storia di attacchi di panico, sindrome maniaco-depressiva (disturbo bipolare).

È stato infine chiesto ai pazienti se l'episodio di AGT fosse stato il primo, e, nel caso non lo fosse stato, è stato chiesto il numero e la data indicativa degli altri episodi precedenti.

- **Trauma cranico antecedente l'episodio di AGT**

È stato indagato un eventuale trauma cranico nei 30 giorni precedenti l'AGT.

- **Terapia in atto al momento dell'episodio**

È stato chiesto ai pazienti se al momento dell'episodio di AGT stessero assumendo terapia antiaggregante o anticoagulante.

- **Presenza di eventi precipitanti l'episodio**

È stata valutata la presenza di eventi precipitanti l'episodio, in particolare: immersione in acqua fredda, doccia o bagno molto caldo, esercizio fisico intenso, rapporti sessuali, guida di un veicolo, procedure mediche invasive (angiografiche, endoscopiche), stress emozionali, dolore fisico intenso.

- **Presenza di sintomi associati**

Abbiamo prestato particolare attenzione alla presenza di cefalea, nausea e/o vomito, essendo questi quelli maggiormente riportati nei vari studi esaminati.

La seconda parte del questionario è dedicata al follow-up. con cui abbiamo indagato:

- **Ulteriori episodi di AGT**

Annotazioni su tali episodi e la data indicativa di essi;

- **Eventi cerebrali acuti**

Ictus ischemico o emorragico, TIA, emorragia cerebrale, crisi epilettiche



- **Diagnosi di malattia neurodegenerative**

Malattia di Parkinson, Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), Sclerosi Multipla (SM), malattia di Alzheimer o altre forme di demenza.

- **Valutazione della presenza di uno stato depressivo tramite la Geriatric Depression Scale (GDS) Short Form (15 Item)**

La Geriatric Depression Scale Short Form nella sua forma a 15 punti (GDS-15, tabella X) è uno strumento di valutazione disegnato inizialmente per le persone anziane ( $\geq 65$  anni), successivamente validata anche per i pazienti di età inferiore ai 65 anni<sup>123</sup>.

La GDS-15 è composta da 15 item; il punteggio ottenibile va da 0 a 15 punti.

Un punteggio tra 0 e 4 è considerato normale, un punteggio tra 5 e 10 è indicativo di una lieve depressione, mentre un punteggio tra 11 e 15 è considerato indicativo di una forma depressiva grave.

- **Autonomia funzionale post AGT: valutazione eseguita mediante somministrazione delle scale BADL (Basic Activities of Daily Living) e IADL (Instrumental Activities of Daily Living)**

La scala BADL è una scala ordinale utilizzata per misurare le prestazioni di un soggetto nelle attività della vita quotidiana (ADL, *Activities of Daily Living*). Ogni item delle prestazioni è valutato attribuendo un determinato numero di punti che vengono poi sommati determinando un punteggio globale. L'indice analizza sei variabili che descrivono le attività della vita quotidiana (ad esempio la capacità di alimentarsi, vestirsi, gestire l'igiene personale, lavarsi ed altre ancora) e la mobilità (spostarsi dalla sedia al letto, deambulare in piano, salire e scendere le scale). Per il calcolo dell'indice si ricorre a una scala semplificata che prevede l'assegnazione di un punto per ciascuna funzione indipendente così da ottenere un risultato totale di performance che varia da 0 (completa dipendenza) a 6 (indipendenza in tutte le funzioni).

La scala IADL è una scala ordinale che analizza il livello di autonomia del soggetto in 8 attività strumentali della vita quotidiana, necessarie per vivere autonomamente al proprio domicilio. Anche per il calcolo dell'indice IADL si ricorre a una scala semplificata che prevede l'assegnazione di un punto per ciascuna funzione indipendente così da ottenere un

risultato totale di performance che varia da 0 (completa dipendenza) a 8 (indipendenza in tutte le funzioni). Un punteggio uguale o maggiore di 6 è indicatore di autonomia funzionale.

### 3.3.3 Criteri di Hodges e Warlow<sup>1</sup>

- Gli attacchi devono essere testimoniati e le relative informazioni raccolte da un osservatore attento che abbia assistito alla maggior parte degli attacchi
- Durante l'attacco deve essere presente una chiara amnesia anterograda
- Assenza sia di obnubilamento della coscienza che di perdita dell'identità personale; il deterioramento cognitivo deve essere limitato all'amnesia (no afasia, aprassia, ecc.)
- Assenza di sintomi neurologici di accompagnamento sia durante che dopo l'attacco
- Assenza di sintomi neurologici di accompagnamento sia durante che dopo l'attacco
- Assenza di segni di natura epilettica
- Gli attacchi si devono risolvere entro le 24 ore
- Pazienti con trauma cranico recente o epilessia attiva devono essere esclusi

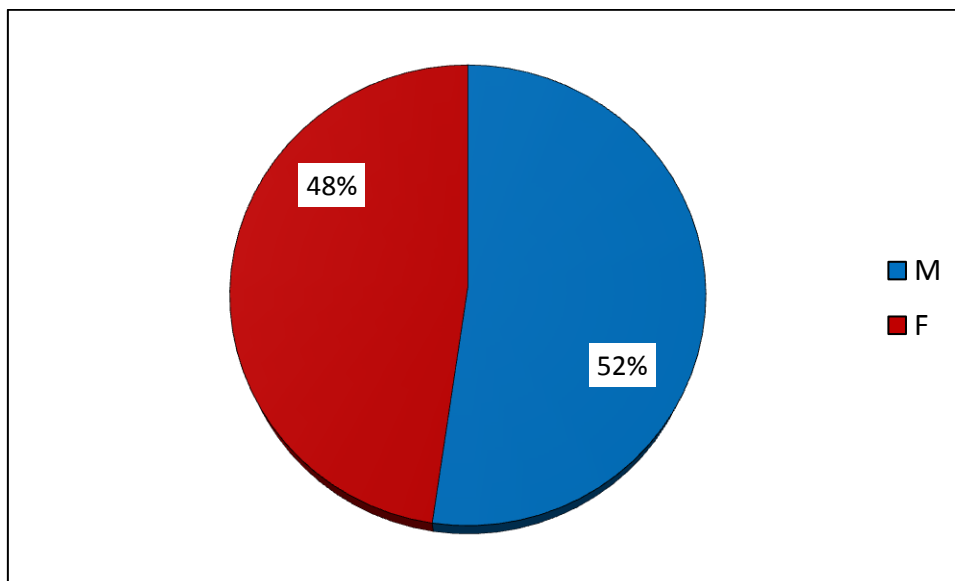
## 4.ANALISI DEI DATI

### 4.1 Informazioni all'accesso in PS

#### 4.1.1 Dati anagrafici

In totale sono stati arruolati nello studio 63 pazienti, di cui 33 (52,31%) di sesso maschile e 30 (47,69%) di sesso femminile (grafico 2).

**Grafico 2** – Distribuzione della popolazione per sesso



L'età media al momento della presentazione dell'episodio è risultata essere di  $64,55 \pm 8,66$ , con un valore minimo di 46 e un valore massimo di 82; precisamente è risultata essere  $61,69 \pm 8,84$  annoi per gli uomini e di  $67,7 \pm 7,39$  anni per le donne.

La fascia d'età più rappresentata risulta essere quella tra i 65 e i 75 anni, con un totale di 31 casi (49,21%); seguono quella tra i 55 e i 65 anni, con 16 casi (25,40%), e quella tra i 45 e i

55 anni, con 10 casi (15,87%). La fascia d'età meno rappresentata risulta essere quella tra i 75 e gli 85 anni, con soli 6 (9,52%) casi.

**(Tab.9)** Età media del campione

Popolazione	Età media	Deviazione standard	Min	Max
Maschi	61,69	8,84	46	81
Femmine	67,7	7,39	50	82
Generale	64,55	8,66	46	82

**(Tab.10)** Frequenza per fascia d'età

Fascia d'età	Frequenza	Percentuale
45-55	10	15,87%
55-65	16	25,40%
<b>65-75</b>	<b>31</b>	<b>49,21%</b>
75-85	6	9,52%

<b>(Tab.11)</b> Distribuzione dei pazienti per fascia d'età (divisa per genere)		
GENERE: F		
<b>Fascia d'età</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
45-55	2	6,67%
55-65	7	23,33%
<b>65-75</b>	<b>17</b>	<b>56,67%</b>
75-85	4	13,33%
GENERE: M		
<b>Fascia d'età</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
45-55	8	24,24%
55-65	9	27,27%
<b>65-75</b>	<b>14</b>	<b>42,42%</b>
75-85	2	6,06%

### 4.1.2 Anamnesi patologica remota

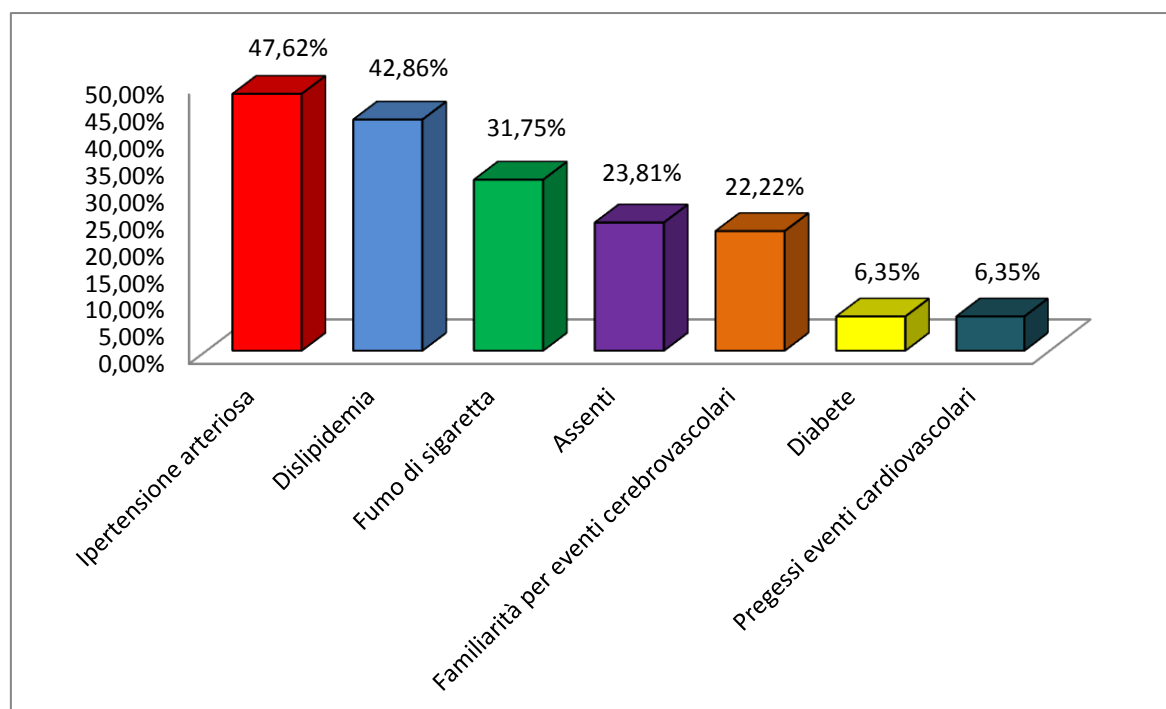
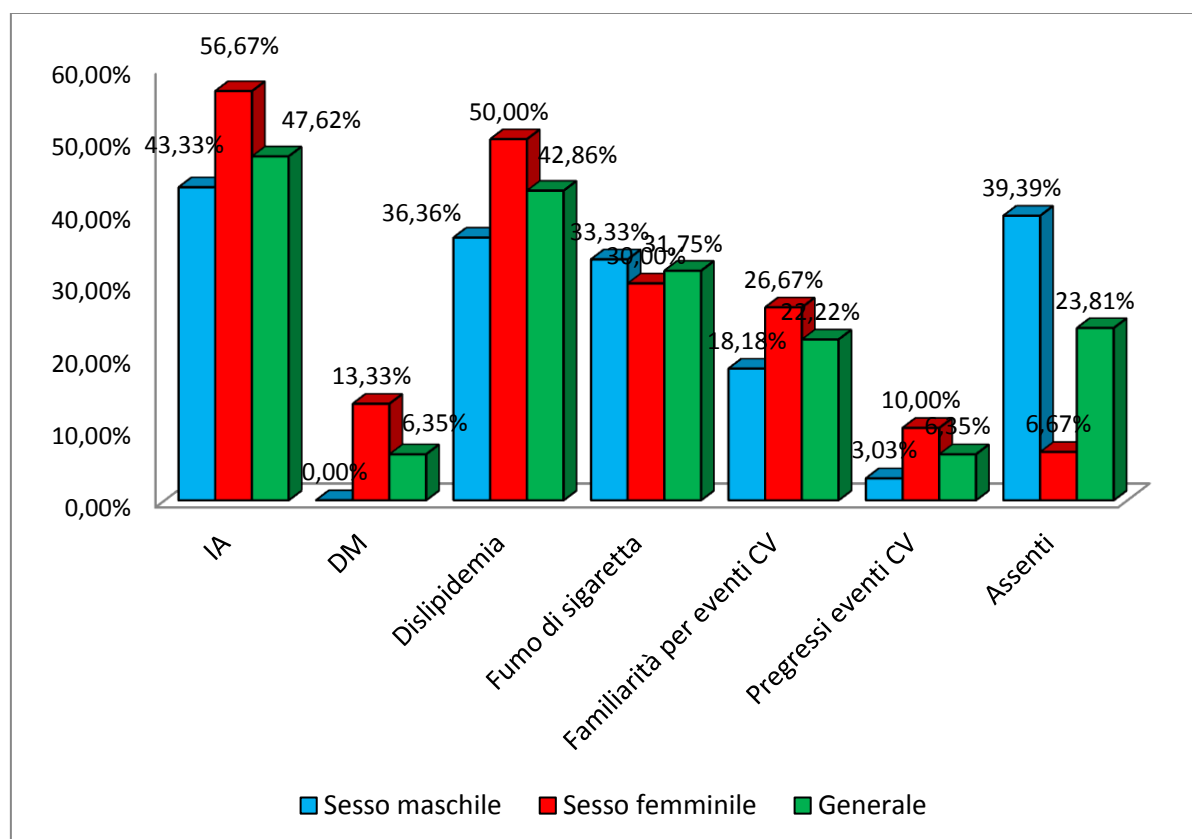
#### *Fattori di rischio cardiovascolare*

Dei 63 pazienti, al momento dell'episodio di AGT, 30 (47,62%) avevano una storia di ipertensione arteriosa, 27 (42,86%) di dislipidemia, 20 (31,75%) erano fumatori o ex fumatori, 14 (22,22%) avevano familiarità per eventi cardiovascolari, 4 (6,35%) avevano una storia di diabete mellito, 4 (6,35%) in anamnesi presentavano pregressi eventi cardio- o cerebro-vascolari. In 15 pazienti (23,81%) suddetti fattori di rischio CV sono risultati assenti (tab.12).

Abbiamo confrontato la prevalenza di suddetti fattori con quella riportata in uno studio italiano del 2012 svolto su 5846 pazienti di età compresa tra i 40 e i 79 anni<sup>124</sup>. Dal confronto, non è emersa una prevalenza significativamente aumentata di tali fattori di rischio rispetto alla popolazione generale (tab.13), in accordo con i risultati riportati da larga parte della letteratura (Nuasieda e Sherman<sup>53</sup>, Crowell e altri<sup>54</sup>, Hinge e altri<sup>55</sup>, Miller e altri<sup>56</sup>, Quinette e altri<sup>12</sup>). Abbiamo registrato una differenza per la prevalenza della dislipidemia nel nostro gruppo di pazienti, risultata significativamente più bassa ( $P=0.0455$ ) rispetto alla popolazione generale descritta dallo studio CHECK.

**(Tab.12)** Frequenza dei fattori di rischio cardiovascolare

	<b>IA</b>	<b>DM</b>	<b>Dislipide mia</b>	<b>Fumo di sigaretta</b>	<b>Familiarità per eventi CV</b>	<b>Pregressi eventi CV</b>	<b>Assenti</b>
<b>Sesso maschile</b>	13 (43,33%)	0 (0,00%)	12 (36,36%)	11 (33,33%)	6 (18,18%)	1 (3,03%)	13 (39,39%)
<b>Sesso femminile</b>	17 (56,67%)	4 (13,33%)	15 (50,00%)	9 (30,00%)	8 (26,67%)	3 (10,00%)	2 (6,67%)
<b>Generale</b>	30 (47,62%)	4 (6,35%)	27 (42,86%)	20 (31,75%)	14 (22,22%)	4 (6,35%)	15 (23,81%)

**Grafico 3** – Frequenza dei fattori di rischio CV**Grafico 4** – Frequenza dei fattori di rischio CV per genere

<b>(Tab.13)</b> Fattori di rischio nella nostra coorte di pazienti e nei pazienti dello studio CHECK <sup>124</sup>				
	Pazienti dello studio n (%)	Controlli studio CHECK n (%)	OR (95% IC)	P-value
IA	30 (47,62%)	2990 (51,8%)	0.8465 (0.5149-1.3916)	P>0,05
DM	4 (13,33%)	723 (13%)	0.4543 (0.1645-1.2545)	P>0,05
<b>Dislipidemia</b>	<b>27 (42,86%)</b>	<b>3172 (55,6%)</b>	<b>0.5994 (0.3629-0.9899)</b>	<b>P&lt;0,05</b>
Fumo	20 (31,75%)	1253 (21,4%)	1.7049 (0.9994-2.9086)	P>0,05
Pregressi eventi CV	4 (6,35%)	681 (11.6%)	0.5142 (0.1862-1.4200)	P>0,05

### *Patologie pregresse*

Dei 63 pazienti, 12 (19,05%) avevano una storia di emicrania e 4 (6,35%) una storia di FA; nessun paziente interrogato è risultato avere una storia di epilessia o crisi epilettiche (tab.14).

La prevalenza della FA risulta essere più alta rispetto a quella riportata da Zorzon e altri<sup>58</sup>, ma risulta addirittura più bassa rispetto a quella riportata nello studio di Pantoni e altri<sup>23</sup>. La differenza non risulta però essere statisticamente significativa (OR: 0,6237; IC: 0,1585-2,4550; P>0,05). Per quanto riguarda la prevalenza dell'emicrania del nostro campione, essa risulta essere del tutto in linea con quella riportata dai vari studi esaminati (OR: 0.9333; IC 95%: 0.4074- 2.1384; P=0.8704). Lo stesso possiamo dire per l'epilessia (P=0,33629).

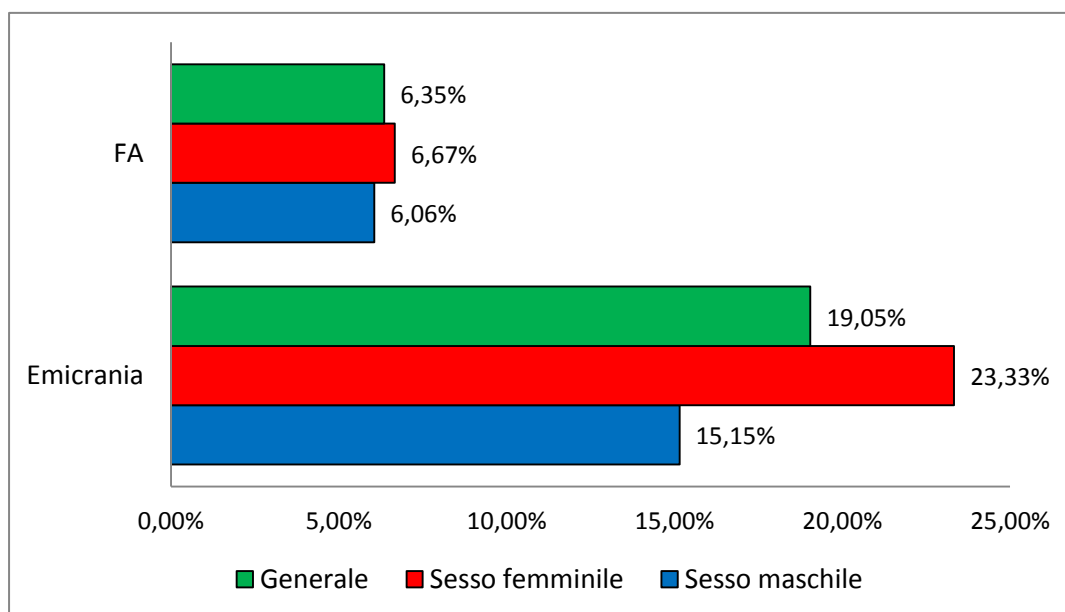
Le prevalenze riportate sono quindi del tutto in linea con i dati della letteratura analizzata (tab.15).

Dei 63 pazienti, 8 (12,70%) hanno riferito di soffrire di una sindrome ansiosa, 6 (9,52%) di una sindrome depressiva, 2 (3,23%) presentavano una passata storia di attacchi di panico e 1 (1,61%) aveva una diagnosi di disturbo bipolare; i restanti 45 (72,48%) pazienti non hanno riferito alcuna patologia di natura psichiatrica (tab.16). La prevalenza di patologie di natura psichiatrica pertanto è stata del 26,98% (17 pazienti). Confrontata con quella rilevata nello studio di Pantoni e altri<sup>23</sup>, risulta essere del tutto corrispondente (tab.17).



<b>(Tab.14) Frequenza di eventuali patologie pregresse</b>			
	<b>Emicrania</b>	<b>FA</b>	<b>Epilessia</b>
<b>Sesso maschile</b>	5 (15,15%)	2 (6,06%)	0 (0,00%)
<b>Sesso femminile</b>	7 (23,33%)	2 (6,67%)	0 (0,00%)
<b>Generale</b>	12 (19,05%)	4 (6,35%)	0 (0,00%)

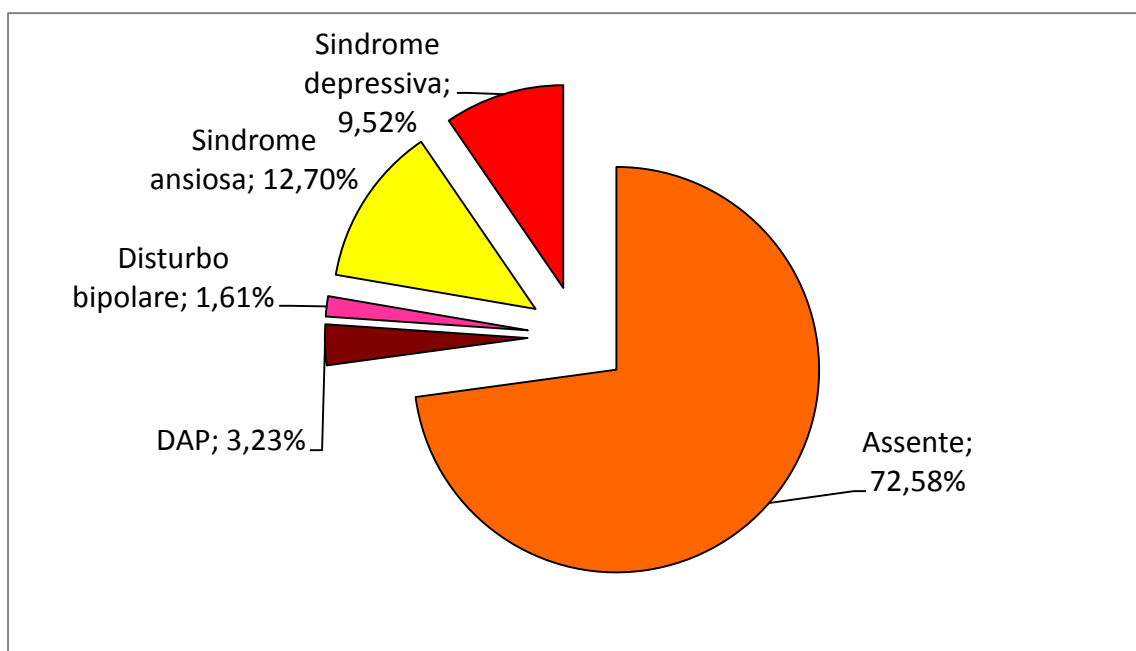
**Grafico 5** – Frequenza di eventuali patologie pregresse per genere



<b>(Tab.15)</b> Prevalenza della FA, dell'emicrania e dell'epilessia nella nostra coorte di pazienti, confrontata con i dati della letteratura.					
	Pazienti dello studio	Hodges e Warlow <sup>11</sup>	Zorzon e altri <sup>58</sup>	Pantoni e altri <sup>23</sup>	Quinette e altri <sup>12</sup>
FA	4 <b>(6,35%)</b>	3 <b>(3%)</b>	1 <b>(1,6%)</b>	5 <b>(9,8%)</b>	-
Emicrania	14 <b>(19,05%)</b>	31 <b>(27%)</b>	15 <b>(23,4%)</b>	8 <b>(17,6%)</b>	31 <b>(24%)</b>
Epilessia	0 <b>(0,00%)</b>	3 <b>(3%)</b>	-	1 <b>(2,00%)</b>	-

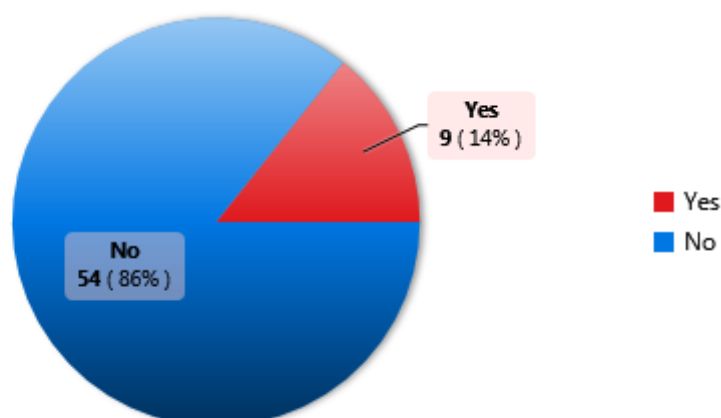
<b>(Tab.16)</b> Frequenza di patologie di natura psichiatrica					
Frequenza	Sindrome ansiosa	Sindrome depressiva	DAP	Disturbo bipolare	Assente
<b>Sesso maschile</b>	2 (6,10%)	3 (9,10%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	27 (81,82%)
<b>Sesso femminile</b>	5 (17,24%)	3 (10,34%)	2 (6,90%)	1 (3,45%)	18 (62,07%)
<b>Generale</b>	8 (12,70%)	6 (9,52%)	2 (3,23%)	1 (1,61%)	45 (72,58%)

<b>(Tab.17)</b> Prevalenza della patologia psichiatrica nella nostra coorte di pazienti e in quella di Pantoni e altri <sup>23</sup>					
	Nostri pazienti	Pantoni e altri <sup>23</sup>	OR	IC 95%	P value
Patologia psichiatrica	17 (26,98%)	17 (33.3%)	0.7391	0.3304-1.6537	P = 0.4619

**Grafico 6** – Frequenza di patologie di natura psichiatrica*Episodi precedenti di AGT*

Dall'analisi delle cartelle cliniche è stato possibile identificare i pazienti che, all'anamnesi patologica remota, risultavano aver avuto uno o più episodi precedenti di AGT. Sono risultati essere 9 (14,29%), di cui 5 (55,55%) di sesso femminile e 4 (44,45%) di sesso maschile.

La fascia d'età più rappresentata in questo gruppo è quella tra i 65 e i 75 anni, con 4 (44,44%) pazienti che avevano presentato in passato altri episodi di AGT.

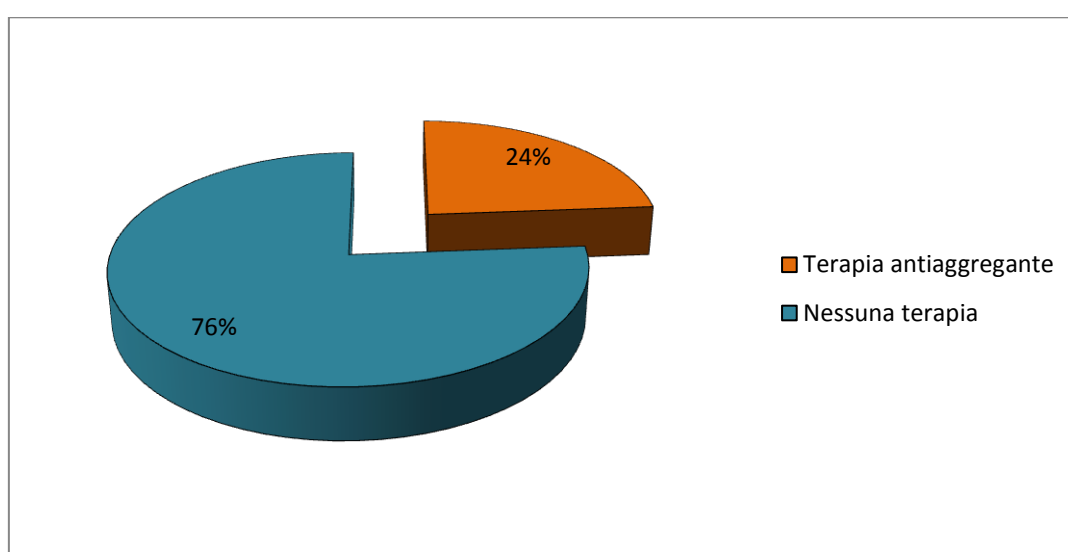
**Grafico 7** – Frequenza di episodi precedenti di AGT nel campione

*Anamnesi farmacologica*

Nessuno dei nostri 63 pazienti al momento dell'insorgenza dell'AGT stava assumendo una terapia anticoagulante e 15 (23,81%) pazienti stavano assumendo una terapia antiaggregante.

Un totale di 48 (76,19%) pazienti, pertanto, non era sottoposto né a una terapia antiaggregante né a una anticoagulante.

**Grafico 8 – Terapia in atto**

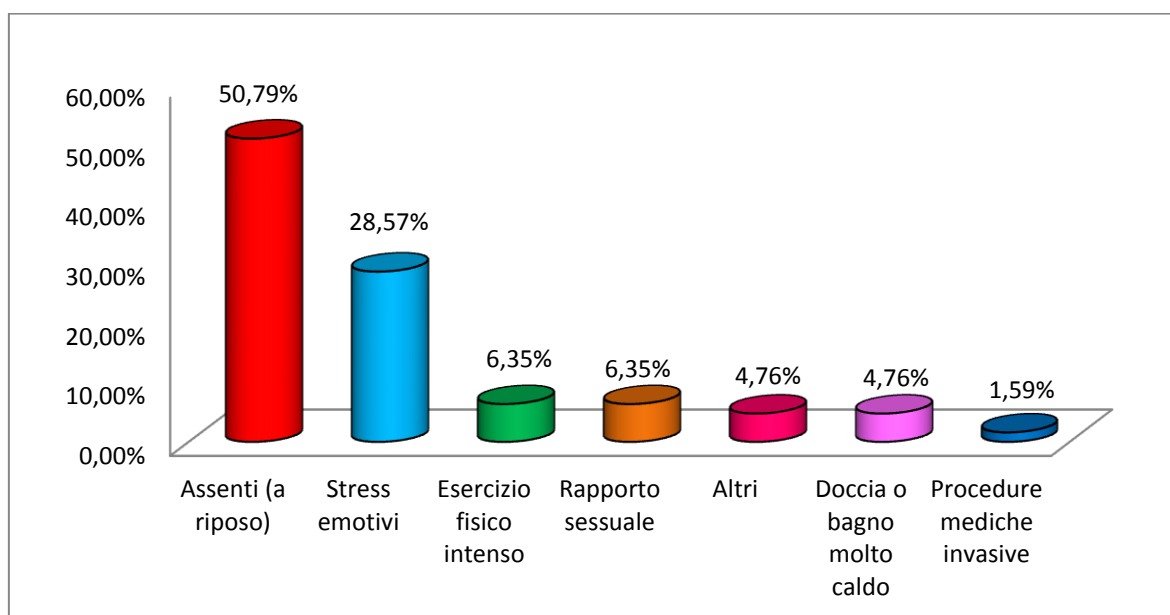
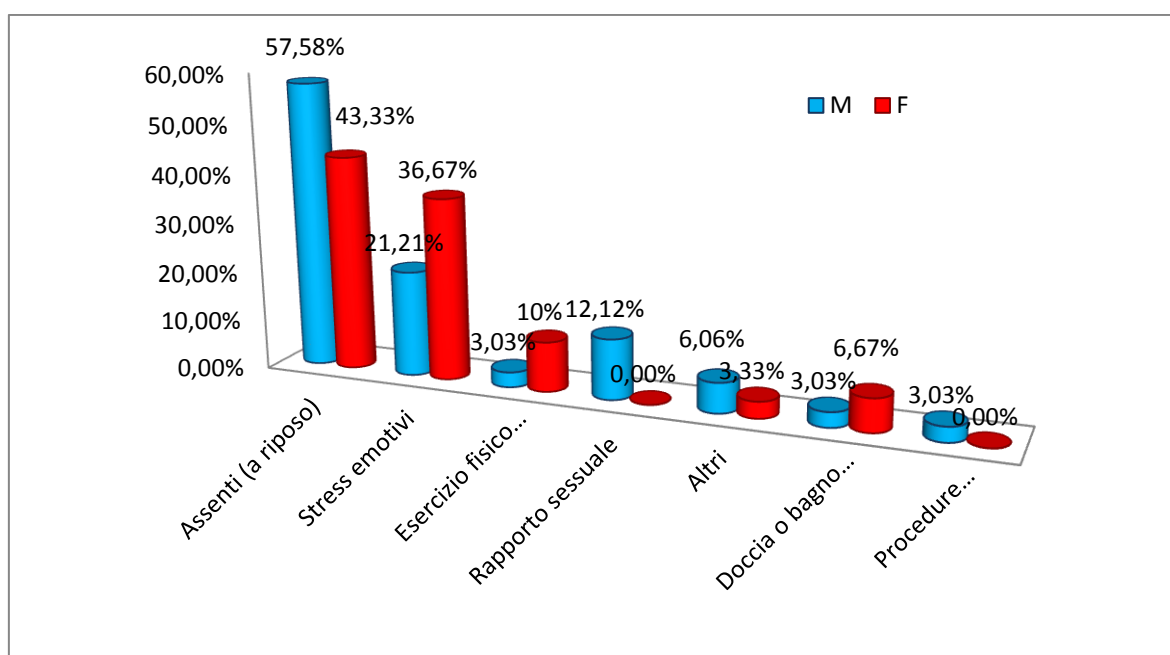
**4.1.3 Anamnesi patologica prossima***Fattori scatenanti*

Dei 63 pazienti, 32 (50,79%) hanno manifestato l'AGT in una condizione di riposo (in assenza di fattori scatenanti, sia fisici che emotivi). Degli altri 31 (49,21%) pazienti, 18 (28,57%) hanno manifestato l'AGT in seguito a un particolare stress emotivo, 4 (6,35%) in seguito a uno sforzo fisico intenso, 4 (6,35%) in seguito a un rapporto sessuale, 3 (4,76%) in seguito a una doccia o a un bagno molto caldo, 3 (4,76%) in seguito ad altri eventi scatenanti e un solo paziente (1,59%) ha sviluppato l'AGT in seguito a una procedura medica invasiva (procedura angiografica). Nessuno dei nostri pazienti ha riportato, come

possibile fattore scatenante, la guida di un veicolo, un bagno freddo o un dolore fisico intenso (tab.18).

Da come si può evincere dalla tabella 19, fattori scatenanti maggiormente riportati sono stati gli stress emotivi, in linea con quanto riportato da Quinette e altri<sup>12</sup>. Per quanto riguarda gli altri fattori presi in considerazione, rimaniamo abbastanza in linea con la letteratura, tranne che per la frequenza riportata dell'esercizio fisico, che risulta molto inferiore nel nostro campione (6%) rispetto a quella descritta negli studi considerati.

<b>(Tab.18) Frequenza dei fattori scatenanti l'episodio</b>			
<b>Fattori scatenanti</b>	<b>Frequenza generale</b>	<b>Frequenza uomini</b>	<b>Frequenza donne</b>
Assenti (a riposo)	32 (50,79%)	19 (57,58%)	13 (43,33%)
Stress emotivi	18 (28,57%)	7 (21,21%)	11 (36,67%)
Esercizio fisico intenso	4 (6,35%)	1 (3,03%)	3 (10%)
Rapporto sessuale	4 (6,35%)	4 (12,12%)	0 (0,00%)
Altri	3 (4,76%)	2 (6,06%)	1 (3,33%)
Doccia o bagno molto caldo	3 (4,76%)	1 (3,03%)	2 (6,67%)
Procedure mediche invasive	1 (1,59%)	1 (3,03%)	0 (0,00%)

**Grafico 9** – Frequenza dei fattori scatenanti l'episodio di AGT**Grafico 10** – Frequenza dei fattori scatenanti l'episodio di AGT per genere

**(Tab.18)** Frequenza dei fattori scatenanti all'esordio dell'episodio di AGT nella nostra coorte di pazienti e negli studi riportati

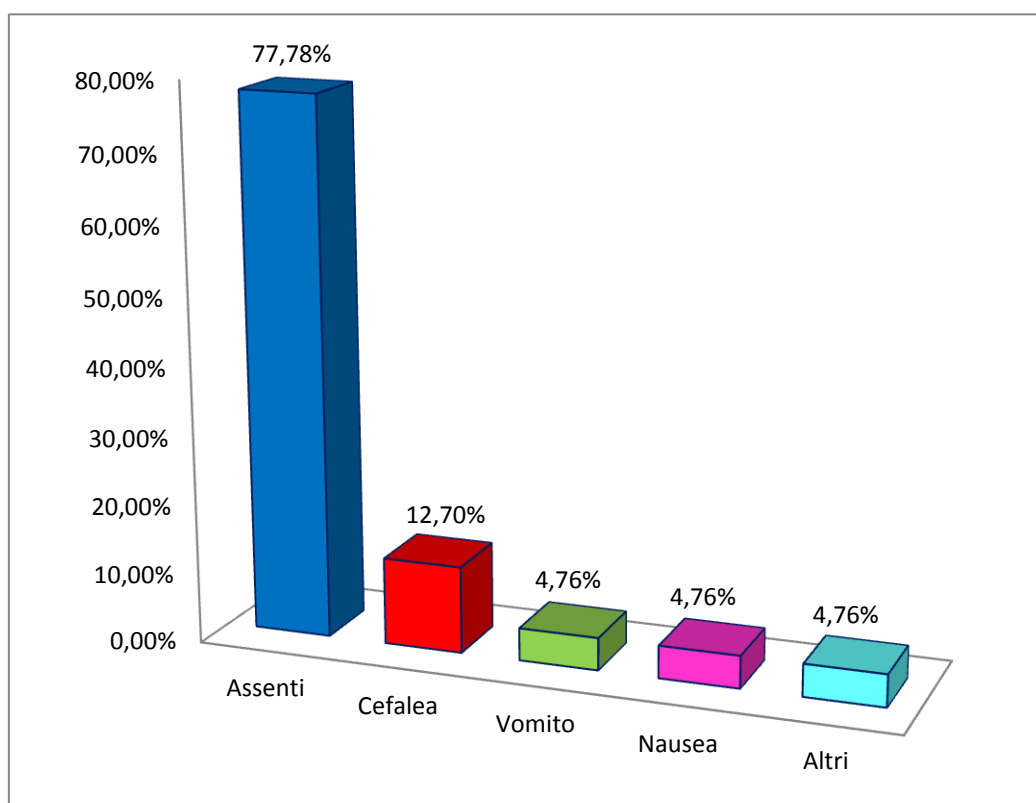
	Nostri pazienti	Hodges e Warlow <sup>1</sup>	Zorzon e altri <sup>58</sup>	Rosler e altri <sup>22</sup>	Quinette e altri <sup>12</sup>
Stress emotivi	28%	14%	7%	27%	29%
Esercizio fisico intenso	6%	18%	28%	19%	25%
Rapporto sessuale	6%	3%	10%	1,5%	0%
Doccia o bagno molto caldo	5%	0%	5%	0%	15%
Procedure mediche invasive	5%	3%	0%	0%	0%
Immersione in acqua fredda	0%	3%	0%	18%	10%

*Sintomi associati all'episodio di AGT*

Dei 63 pazienti arruolati, 49 (77,78%) non hanno manifestato sintomi associati all'AGT. Per quanto riguarda i 14 pazienti che hanno riferito tali sintomi, in 8 (12,70%) casi è stata riferita cefalea, in 3 (4,76%) casi nausea, in 3 (4,76%) casi vomito, mentre 3 (4,76%) pazienti hanno riferito sintomi di altro genere (ronzii, vertigini...).

**(Tab.19)** Frequenza sintomi associati all'episodio di AGT

Sintomi associati	Frequenza	Percentuale
Assenti	49	77,78%
Cefalea	8	12,70%
Altri	3	4,76%
Nausea	3	4,76%
Vomito	3	4,76%

**Grafico 11** – Frequenza dei sintomi associati all'AGT

#### *Trauma cranico nei 30 giorni precedenti l'evento*

Dei 63 pazienti interrogati, solo 1 (1,59%) ha riferito di aver riportato un trauma cranico nei 30 giorni precedenti l'episodio di AGT. Pertanto 62 (98,41%) pazienti non avevano una storia recente di trauma cranico.

#### **4.1.4 Accertamenti eseguiti**

Tutti i 63 pazienti sono stati sottoposti a una consulenza neurologica, risultata nella norma ad eccezione di lacune mnesiche per l'evento e, quando ancora presente, un'amnesia anterograda.

È stata eseguita in tutti una TC cranio, risultata negativa per lesioni acute.

22 (34,92%) pazienti sono stati sottoposti a ECD VCA, risultato positivo per lesioni emodinamicamente significative in 2 pazienti (3,17%).



#### 4.1.5 Terapia alla dimissione

Alla dimissione dal DEA, è stata raccomandata una terapia domiciliare con antiaggregante nel caso di 41 (65,08%) pazienti, mentre ai restanti 22 (34,92%) non è stata raccomandata. Dei 63 pazienti totali, all'accesso in pronto soccorso 15 (23,81%) erano già in trattamento con un antiaggregante e alla dimissione è stato raccomandato di proseguire con la suddetta terapia. Dei 48 (76,19%) pazienti che, invece, non stavano assumendo tale terapia al momento dell'accesso, a 26 (54,17%) di questi è stata raccomandata come terapia domiciliare, mentre a 22 (45,83%) no.

#### 4.1.6 Livello di urgenza ed esito

Dei pazienti in esame, all'accesso in PS (in triage) a 6 (9,52%) è stato assegnato un codice rosso, a 43 (68,25%) un codice giallo e a 14 (22,22%) codice verde (tab.20).

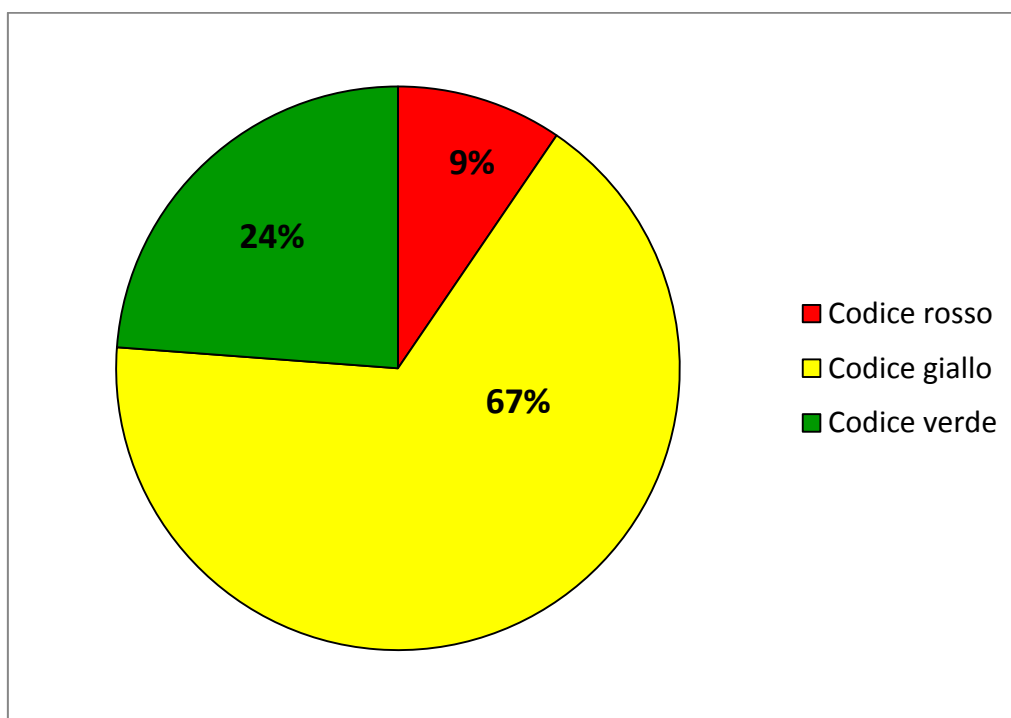
Dei suddetti pazienti, 37 (58,73%) sono stati dimessi a domicilio, 19 (30,16%) sono stati ricoverati presso l'osservazione breve intensiva (OBI) del DEA, 7 (11,11%) sono stati ricoverati presso un reparto di degenza dell'AOUP.

Dei 6 pazienti registrati con codice rosso al triage, 4 (66,67%) sono stati dimessi, 1 (16,67%) è stato posto in OBI e 1 (16,67%) è stato ricoverato.

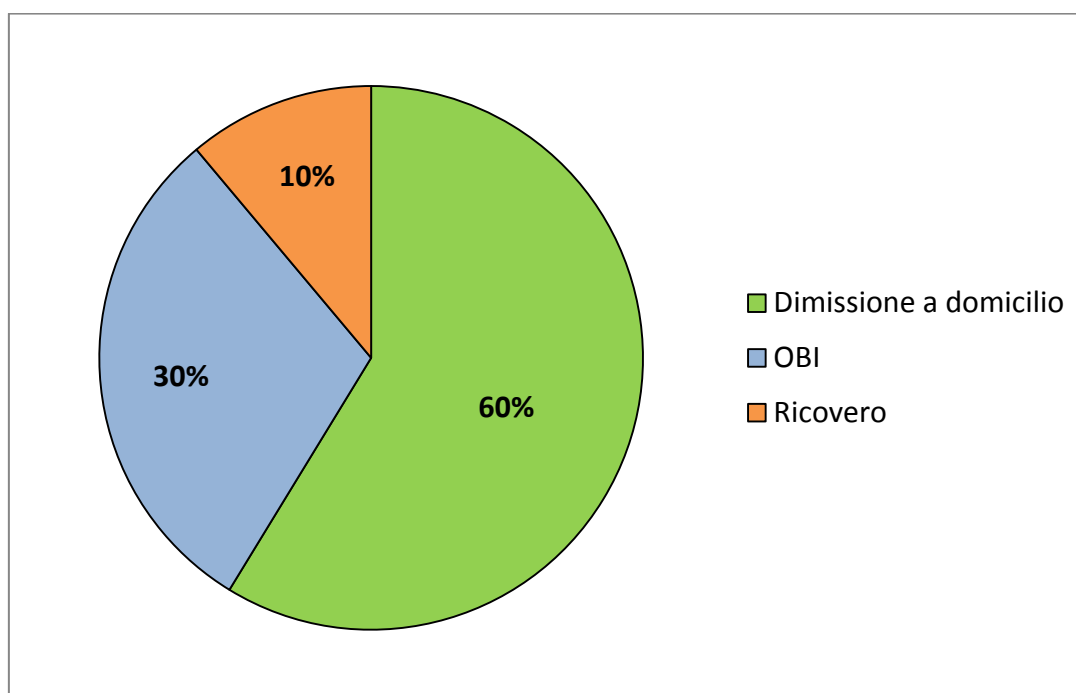
Dei 42 pazienti registrati con codice giallo al triage, 24 (57,14%) sono stati dimessi, 12 (30,95%) sono stati posti in OBI e 5 (11,90%) sono stati ricoverati.

Dei 15 pazienti registrati con codice verde al triage, 9 (60%) sono stati dimessi, 5 (33,33%) sono stati posti in OBI e 1 (6,67%) è stato ricoverati (tab.22)

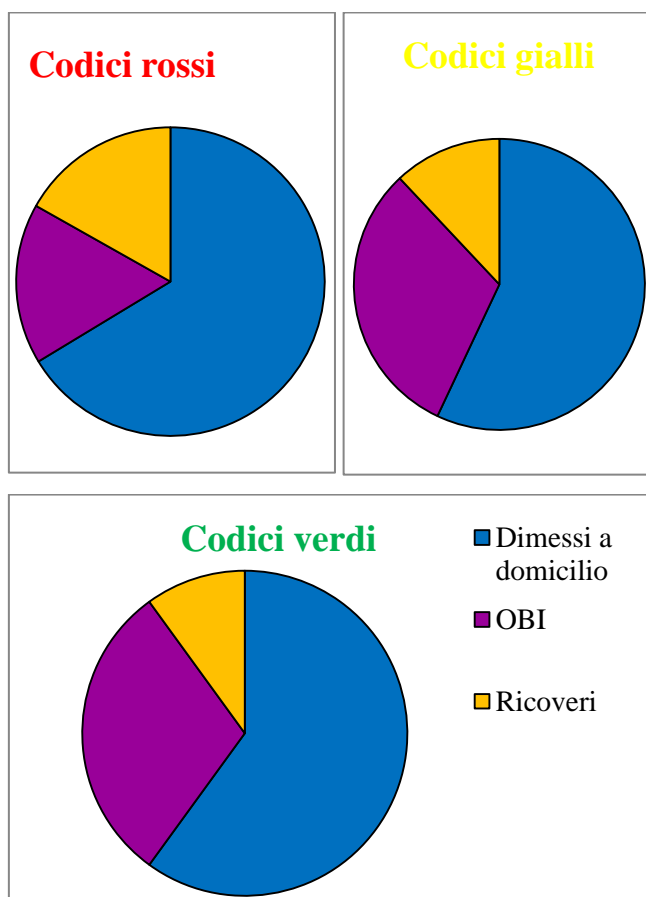
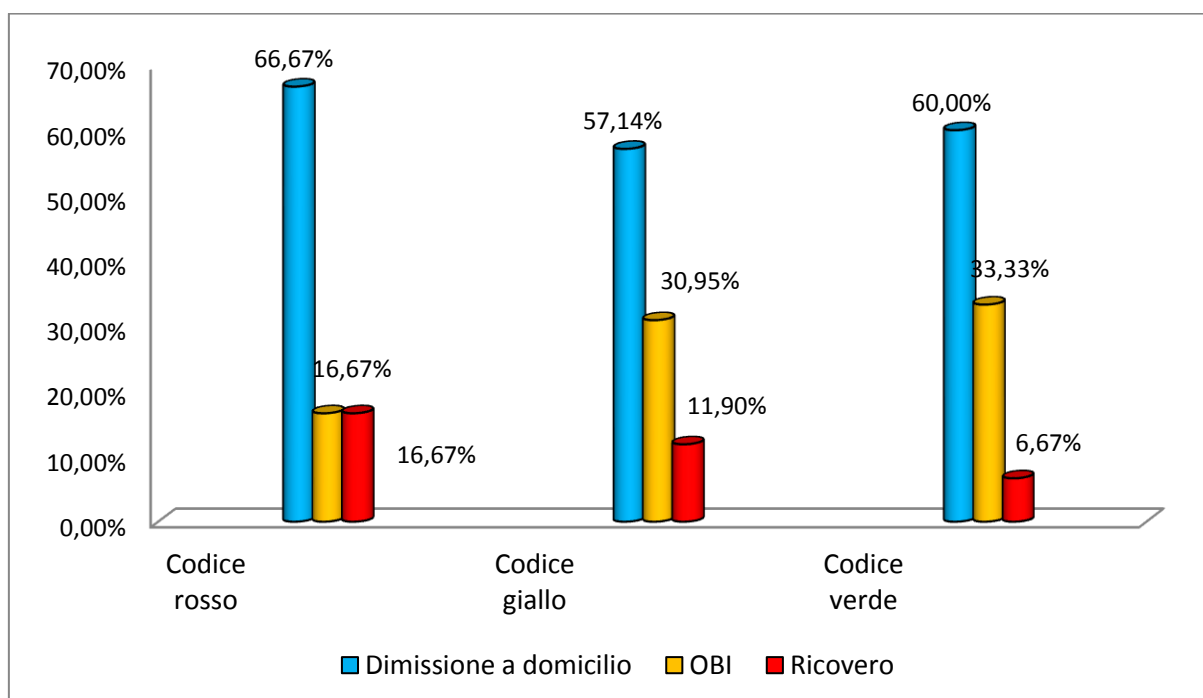
<b>(Tab.20) Codice colore gravità al triage</b>		
<b>LIVELLO DI URGENZA (TRIAGE)</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
Codice rosso	6	9,52%
Codice giallo	42	66,67%
Codice verde	15	23,81%

**Grafico 12** – Livello di urgenza al triage**(Tab.21)** Esito alla dimissione dal PS

Esito	Frequenza	Percentuale
Dimissione a domicilio	37	58,73%
OBI	19	30.16%
Ricovero	7	11,11%

**Grafico 13** – Esito alla dimissione dal PS**(Tab.22)** – Esito alla dimissione correlato con il livello di urgenza al triage

		ESITO ALLA DIMISSIONE DAL PS			
		Dimissione a domicilio	OBI	Ricovero	Totale
<b>LIVELLO DI URGENZA</b>		<b>4</b> (66,67%) (10,81)	<b>1</b> (16,67%) (14,29%)	<b>1</b> (16,67%) (14,29%)	<b>6</b> (100%) (9,52%)
	Codice rosso				
		<b>24</b> (57,14%) (64,86%)	<b>13</b> (30,95%) (68,42%)	<b>5</b> (11,90%) (71,43%)	<b>42</b> (100,00%) (66,67%)
	Codice giallo				
		<b>9</b> (60,00%) (24,32%)	<b>5</b> (33,33%) (26,32%)	<b>1</b> (6,67%) (14,29%)	<b>15</b> (100,00%) (23,81%)
	Codice verde				
	Totale	<b>37</b> (58,73%) (100,00%)	<b>19</b> (30,16%) (100,00%)	<b>7</b> (11,11%) (100,00%)	<b>63</b> (100,00%) (100,00%)

**Grafico 14** – Frequenza dell'esito alla dimissione sulla base del livello di urgenza al triage

## 4.2 Informazioni al follow-up

La durata media del follow-up è stata di  $40,23 \pm 16,59$  mesi, con un minimo di 13 e un massimo di 68 mesi.

(Tab.23) Durata del follow-up				
	Media	Deviazione standard	Min	Max
<b>Durata follow-up (mesi)</b>	40,23	16,59	13	68

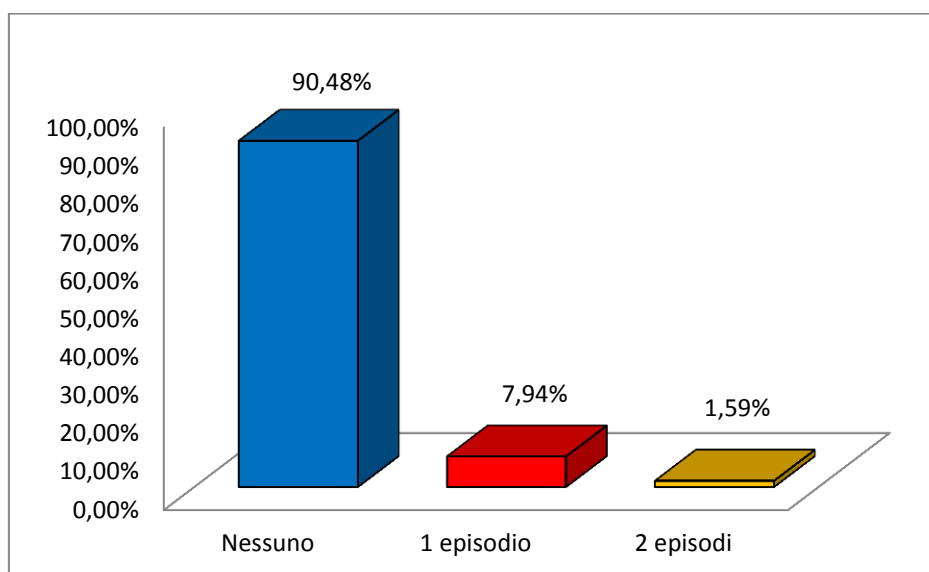
### 4.2.1 Episodi successivi di AGT

Dei 63 pazienti, 6 hanno manifestato, nel periodo di follow-up, episodi successivi di AGT. La frequenza della ricorrenza di AGT, nel nostro campione, è risultata pertanto essere del 9,52%.

Tutti i 6 pazienti sono risultati essere di sesso maschile. L'età media è risultata essere di  $61 \pm 7,82$  anni, con un minimo di 52 e un massimo di 74. La fascia d'età maggiormente rappresentata è stata quella tra i 45 e i 55 anni (50%).

Dei 6 pazienti suddetti, 5 (83,34%) hanno manifestato un singolo episodio, e 1 paziente (16,66%) ne ha manifestati 2.

Il tempo medio trascorso tra l'episodio per cui avevano effettuato l'accesso presso il DEA e gli episodi successivi è stato di  $26,16 \pm 18,43$  mesi, con un minimo di 11 e un massimo di 61 mesi.

**Grafico 15** – Frequenza degli episodi successivi di AGT nel corso del periodo di follow-up**(Tab.24)** Età media dei pazienti e tempo medio trascorso dal precedente episodio di AGT

	Media	Deviazione standard	Min	Max
<b>Età (anni)</b>	61	7,82	52	74
<b>Tempo medio trascorso dall'episodio precedente (mesi)</b>	26,16	18,43	11	61

**(Tab.25)** – Fasce d'età

Fascia d'età	Frequenza	Percentuale
45-55 anni	1	16,67%
<b>55-65 anni</b>	<b>3</b>	<b>50,00%</b>
65-75 anni	2	33,33%
75-85 anni	0	0,00%

### 4.2.2 Successivi eventi neurologici acuti e comparsa di malattie neurodegenerative

Dei 63 pazienti, nel corso del follow-up, 2 (3,17%) hanno sviluppato uno o più tra gli eventi neurologici acuti da noi considerati. Entrambi questi pazienti sono risultati essere di sesso femminile. L'età media risulta essere di  $69 \pm 0,7$  anni, con un minimo di 68 e un massimo di 70 anni.

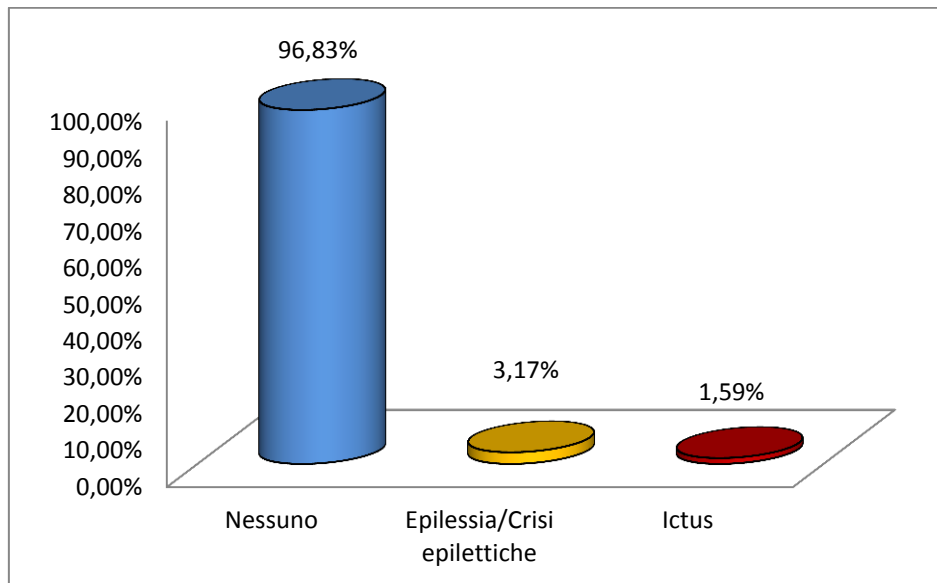
Una paziente (1,59%) ha successivamente avuto una crisi epilettica, l'altra ha avuto vari episodi di crisi epilettiche e nel Luglio 2015 un ictus ischemico.

Il tempo medio trascorso tra questi episodi e l'episodio di AGT è stato di  $39 \pm 12,73$  mesi, con un minimo di 30 e un massimo di 48.

Nessuno tra i pazienti interrogati ha dichiarato di aver sviluppato TIA, emorragie cerebrali o eventi neurologici acuti di altra natura nel corso del follow-up.

La frequenza delle crisi epilettiche nel nostro campione di pazienti, nel corso del follow-up, risulta pertanto essere del 3,17%, mentre quella dell'ictus ischemico dell'1,59%.

<b>(Tab.26) Età media dei pazienti e tempo medio trascorso dall'episodio di AGT</b>				
	<b>Media</b>	<b>Deviazione standard</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>Età (anni)</b>	69	0,70	68	69
<b>Tempo medio trascorso dall'episodio precedente (mesi)</b>	39	12,73	30	48

**Grafico 16** – Frequenza degli eventi neurologici acuti successivi all’episodio di AGT

Nessuno dei 63 pazienti ha riferito di aver ricevuto, nel corso dei mesi di follow-up, diagnosi di una malattia degenerativa tra quelle da noi prese in considerazione (malattia di Alzheimer o altre forme di demenza, malattia di Parkinson, SLA, SM).

#### 4.2.3 Valutazione della presenza di uno stato depressivo tramite la GDS-15

Tutti e 63 pazienti hanno completato il questionario, rispondendo alle 15 domande in esame. La media dei punteggi totali è risultata  $2,67 \pm 2,78$  con un valore minimo di 0 e un massimo di 12.

54 (85,71%) pazienti hanno ottenuto un punteggio tra 0 e 4 punti, indicatore di normalità, 8 (12,70%) pazienti hanno ottenuto un punteggio tra 5 e 10, indicatore di uno stato depressivo lieve, e solo 1 (1,59%) paziente ha ottenuto un punteggio tra 10 e 15, indicatore di uno stato depressivo grave. La frequenza generale di uno stato depressivo, nel nostro campione di pazienti, risulta pertanto essere del 14,29%.

Dei 9 pazienti, totali, per i quali la GDS-15 ha individuato uno stato depressivo, 5 (55,56%) sono risultati di sesso femminile e 4 (44,44%) di sesso maschile.

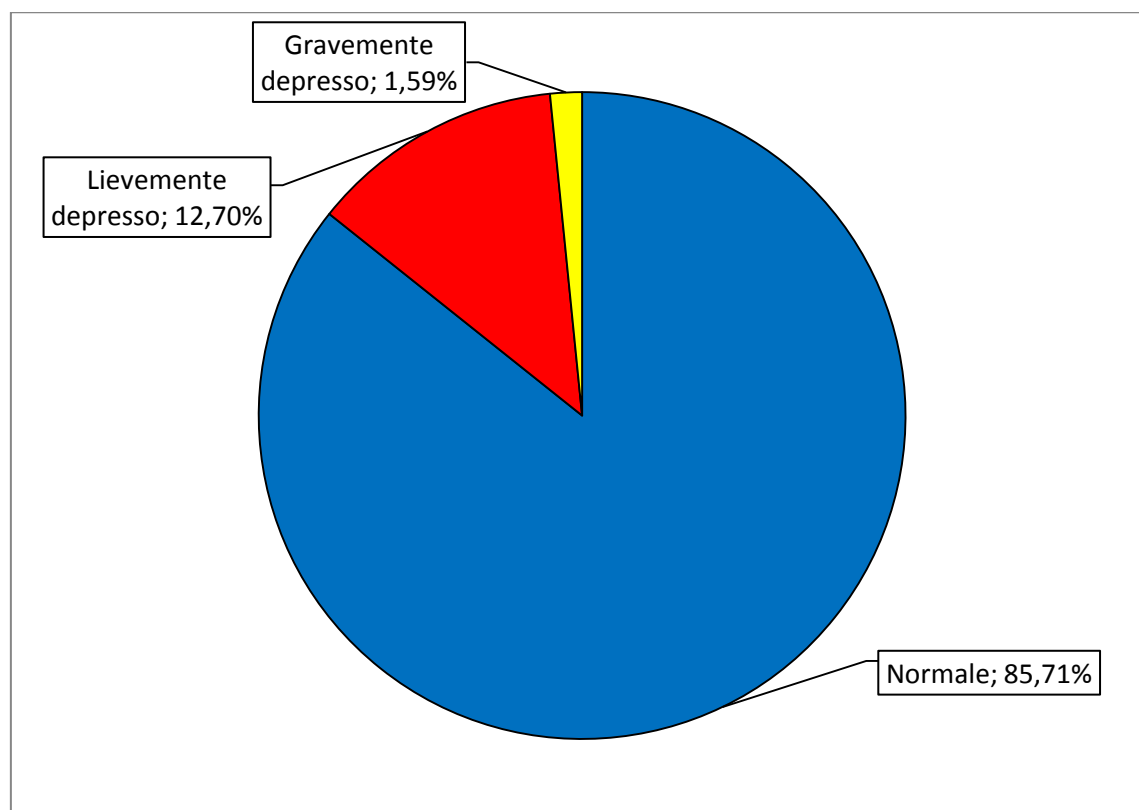
La frequenza di uno stato depressivo è risultata pertanto essere del 12,12% tra i pazienti di sesso maschile e del 16,67% tra i soggetti di sesso femminile.



L'età media del gruppo di pazienti con stato depressivo individuato con la GDS-15 è risultata essere di  $64,89 \pm 5,89$  anni con un minimo di 57 e un massimo di 73; l'età media del gruppo di pazienti per i quali non è stato individuato uno stato depressivo con la GDS-15 è risultata essere di  $64,5 \pm 9,10$  anni con un minimo di 46 e un massimo di 82.

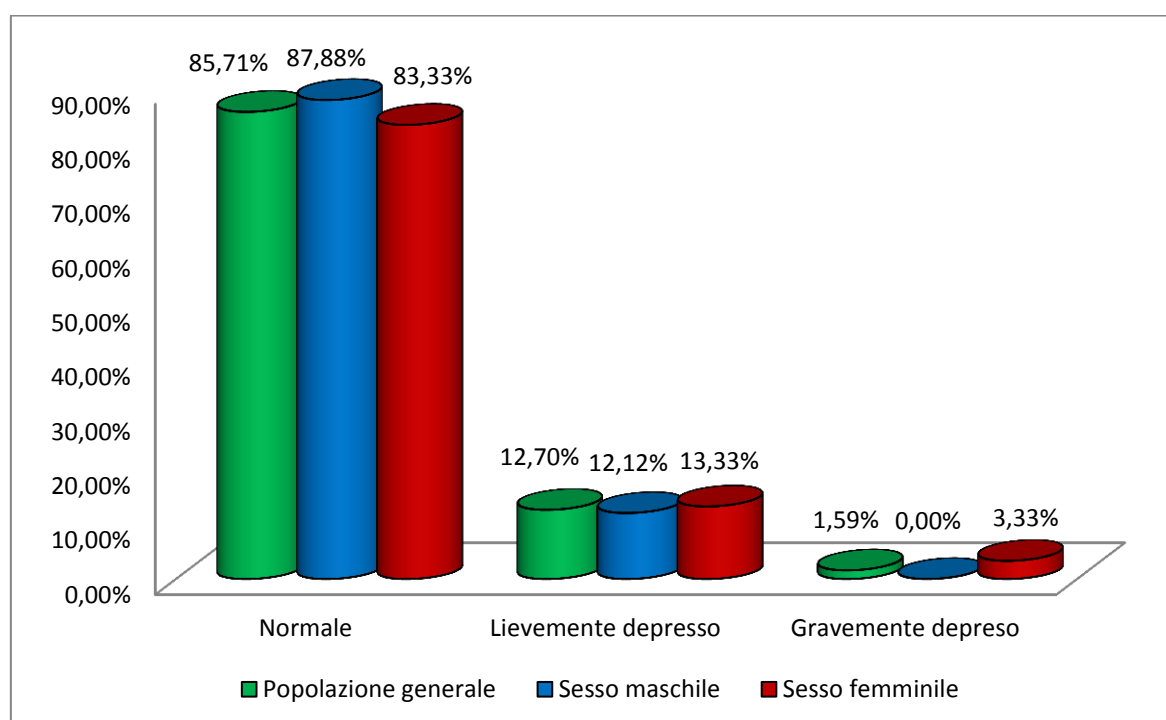
<b>(Tab.27) Risultati della GDS-15</b>			
<b>Risultati della GDS-15</b>	<b>Freq. generale</b>	<b>Freq. sesso maschile</b>	<b>Freq. Sesso femminile</b>
Normale (0-4 punti)	54 (85,71%)	29 (87,88%)	25 (83,33%)
Lievemente depresso (5-10 punti)	8 (12,70%)	4 (12,12%)	4 (13,33%)
Gravemente depresso (11-15 punti)	1 (1,59%)	0 (0,00%)	1 (3,33%)

**Grafico 17** – Risultati della GDS-15



<b>(Tab.28) Media dei punteggi alla GDS-15</b>				
Punteggio	Media	Deviazione standard	Min	Max
Generale	2,67	2,78	0	12
Sesso maschile	2,27	2,35	0	9
Sesso femminile	3,1	3,15	0	12

**Grafico 18** – Risultati della GDS-15 in base al genere



#### 4.2.4 Valutazione dell'autonomia funzionale: scale BADL e IADL

Tutti e 63 i pazienti hanno completato entrambe le scale.

Il punteggio medio per la scala BADL è stato di  $5,71 \pm 0,55$ , con un minimo di 4 punti e un massimo di 6 punti.

Il punteggio medio per la scala IADL è stato di 7,53 punti  $\pm 0,72$ , con un minimo di 5 e un massimo di 8.

Solamente 2 (3,28%) pazienti su 63 sono risultati non autonomi dal punto di vista funzionale nella nostra valutazione al follow-up.

La quasi totalità dei nostri pazienti è quindi risultata autonoma dal punto di vista funzionale.

<b>(Tab.29)</b> Punteggi delle scale di valutazione dell'autonomia funzionale (BADL e IADL)				
	Media	Deviazione standard	Min	Max
Scala BADL	5,71	0,55	4	6
Scala IADL	7,53	0,72	5	8

## 5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Nel nostro studio, l'incidenza dell'AGT si è rivelata corrispondente a quella riportata da Zeman e Hodges<sup>13</sup> nel 1997. Su una popolazione di 421.816 abitanti (secondo dati ISTAT) abbiamo calcolato che l'incidenza media della patologia si aggira, nella provincia di Pisa, attorno ai 5,64 casi su 100.000 abitanti l'anno (Tab.30).

L'età media al momento dell'evento è risultata essere di  $64,55 \pm 8,66$  anni, in linea rispetto a quella riportata negli studi presi a confronto (Tab.31).

Sia dall'analisi della cartella clinica di pronto soccorso che dal contatto telefonico con i pazienti, abbiamo valutato se la diagnosi di AGT fosse stata posta in attinenza ai criteri di Hodges e Warlow<sup>1</sup> (tab.32). In 63 (100%) pazienti era stata osservata l'assenza di alterazioni di coscienza e di perdita dell'identità personale, l'episodio si era risolto entro le 24 ore, era stata documentata la presenza di un'amnesia anterograda e non c'erano segni di natura epilettica; in 62 (98,41%) erano stati esclusi sia traumi recenti che epilessia attiva e non erano stati riportati sintomi neurologici focali. L'attacco era stato testimoniato in 60 (95,23%) casi. Possiamo quindi affermare che nella grande maggioranza dei casi (95%) la diagnosi di AGT era stata posta in attinenza ai criteri di Hodges e Warlow.

La durata media del follow-up è stata di  $40,23 \pm 16,59$  mesi. In questo periodo la ricorrenza degli episodi di AGT è risultata del 9,52% (6 pazienti). Il 100% di questi pazienti era di sesso maschile e la fascia d'età più rappresentata era quella compresa tra i 55 e i 65 anni.

Se andiamo a confrontare i nostri dati con quelli dalla letteratura (Tab.6) notiamo che i risultati ottenuti sono in linea con gli studi considerati<sup>23,58</sup>, in cui il tasso di ricorrenza è mediamente del 9%. Vogliamo sottolineare che tassi più elevati di ricorrenza si sono ottenuti in studi dove erano stati inclusi non solo episodi certi, ma anche episodi probabili di AGT; nel nostro studio, invece, non solo i pazienti avevano, nel 95% dei casi, una diagnosi clinica di certezza di AGT, ma, al ripetersi dell'evento, si erano nuovamente

presentati in PS, ricevendo, ancora una volta da fonte competente, una diagnosi rispondente ai criteri clinici.

Analizzando nel dettaglio questi 6 pazienti, abbiamo ricercato eventuali condizioni che potessero predisporre a un rischio maggiore di poter sviluppare un secondo episodio di AGT (tab.33). Le condizioni prese in esame sono state: sesso maschile, episodi precedenti di AGT, storia di emicrania, fattori di rischio CV, storia di FA, patologia psichiatrica e terapia antiaggregante. Per nessuno di questi fattori è stato possibile dimostrare una correlazione statistica ( $P > 0,05$ ) con lo sviluppo di un ulteriore episodio di AGT.

Solamente nel caso del sesso maschile abbiamo riscontrato un  $X^2 < 0,05$  ma  $> 0,01$ . A causa dell'esiguo numero di pazienti il risultato non è statisticamente valido per poter affermare che il sesso maschile predisponga alla ricorrenza di AGT. Tuttavia, analizzando il nostro campione, dove i due generi apparivano equamente distribuiti (52% di sesso maschile e 48% di sesso femminile), i 6 pazienti con recidiva di AGT sono risultati tutti di sesso maschile; così come il 50% dei 9 pazienti che avevano un'anamnesi positiva per episodi pregressi. Quindi, di tutti i pazienti con storia di episodi ripetuti di AGT, il 65% è risultato appartenente al sesso maschile.

Dalle informazioni ottenute al follow-up, quando è stata anche somministrata la GDS-15, è emerso un dato interessante, per quanto riguarda una possibile correlazione tra l'AGT e lo sviluppo di sindrome depressiva. Dei nostri pazienti, il 14% ha ottenuto un punteggio al GDS-15 diagnostico per depressione. Di questi, il 6% aveva già anamnesi positiva per stato depressivo prima dell'evento di AGT; mentre l'8% ha manifestato uno stato depressivo successivamente.

Per quanto riguarda la manifestazione di successivi eventi neurologici, dai dati ottenuti con il follow-up è emerso che in 2 pazienti si sono presentati eventi neurologici acuti, mentre nessuno ha sviluppato una malattia neurodegenerativa. Anche in questo caso i dati concordano con quelli della letteratura (tab.34)<sup>11,23,58</sup>.

Da questa prima analisi deduciamo quindi che:

1. L'AGT è maggiormente rappresentata nel sesso maschile,
2. La patologia è ricorrente in circa un 10% dei pazienti, e questa ricorrenza è maggiore nel sesso maschile,
3. L'AGT non risulta essere predittore di patologia neurologica,

È stato comunque possibile, analizzando i dati raccolti, mettere in evidenza altri risultati molto importanti riguardo la gestione clinica dell'AGT nell'ambito del PS.

Il dato più importante emerso è quello riguardante l'esito: la maggior parte dei nostri pazienti (oltre la metà, il 60%) è stato dimesso a domicilio; un 30% è stato trattenuto in OBI, poiché la sintomatologia non era ancora risolta; solo 7 pazienti (10%) sono stati ricoverati perché, per storia clinica, erano necessari ulteriori approfondimenti diagnostici.

Comunque dei pazienti posti in OBI, il 100% è stato dimesso entro 24 ore senza "evidenza di evoluzione clinica della sintomatologia"; anche i 7 pazienti ricoverati (informazioni ottenute durante il follow-up telefonico) sono stati poi dimessi, sempre con diagnosi di AGT, asintomatici e in assenza di altre manifestazioni cliniche.

Analizzando attentamente i due casi che hanno manifestato, negli anni successivi, un evento neurologico acuto (in entrambi i casi, epilessia), emerge che:

- Ambedue questi pazienti appartenevano al sesso femminile,
- In uno dei due casi la diagnosi di AGT non rispettava tutti i criteri diagnostici (attacco non testimoniato),
- In tutti e due i casi non era stato eseguito un EEG.

Risulta quindi verosimile che la diagnosi di AGT, in questi due casi, sia stata posta erroneamente, potendosi trattare invece di un primo episodio di epilessia. Concludendo, emerge l'importanza dello svolgimento di un EEG al fine di eseguire una corretta diagnosi differenziale.

Alla luce di questi risultati possiamo quindi affermare che l'AGT:

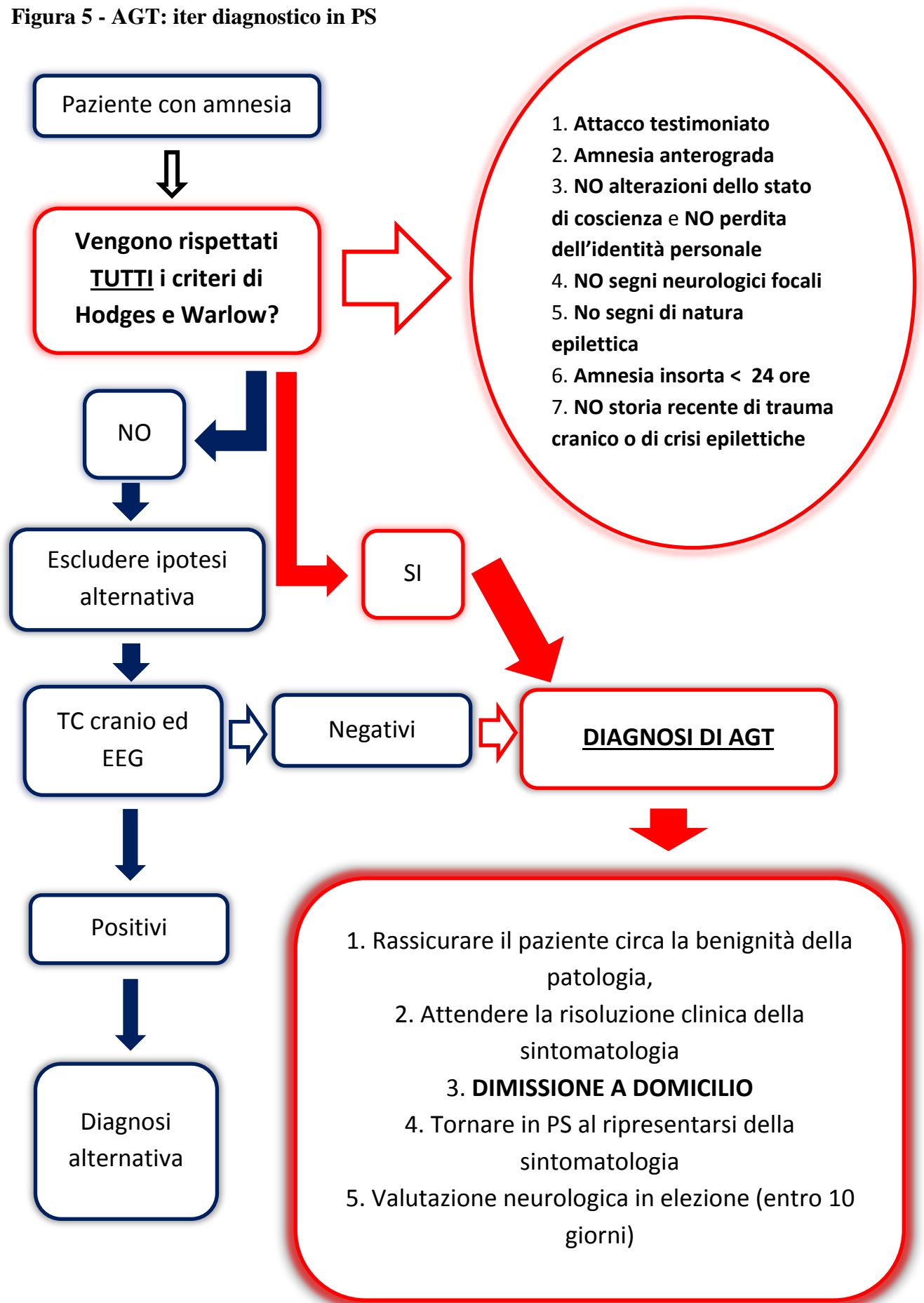
- È una patologia benigna con scarsa probabilità di recidiva,
- Un suo corretto inquadramento clinico iniziale, con pieno rispetto dei criteri di Hodges e Warlow, permetterebbe la rapida dimissibilità del paziente, a risoluzione clinica avvenuta.

Abbiamo pertanto messo a punto un percorso diagnostico (Figura 5), la cui applicazione nei DEA renderebbe più rapido e agevole la presa in carico dei pazienti con AGT.

La nostra flow chart sottolinea l'importanza di un corretto inquadramento clinico iniziale (sesso, fascia d'età, criteri di Hodges e Warlow):

- Al rispetto dei criteri clinici il paziente può essere dimesso a domicilio con diagnosi di certezza di AGT e con la rassicurazione sulla benignità della patologia, ma con la raccomandazione di ripresentarsi in PS qualora il disturbo dovesse ripetersi e di eseguire una visita neurologica in elezione entro 10 giorni.
- Nel caso che 1 o più criteri diagnostici non siano rispettati, si deve valutare una diagnosi alternativa e procedere con l'esecuzione di accertamenti strumentali: TC cranio ed eventualmente un EEG.

Figura 5 - AGT: iter diagnostico in PS



<b>(Tab.30)</b> Frequenza degli episodi di AGT negli anni 2010-2014		
<b>Anno di accesso in PS</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
2010	19	15,97%
2011	29	24,37%
2012	22	18,48%
2013	31	26,05%
2014	18	15,13%
Totale	119	100%

<b>(Tab.31)</b> Età medie riportate negli studi esaminati e nel nostro studio				
	<b>Età media</b>	<b>Deviazione standard</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Nostri pazienti	64,55	8,66	46	82
Hodges e Warlow <sup>1</sup>	62,3	8,5	39	82
Quinette e altri <sup>12</sup>	63,9	8,3	32	81
Zorzon e altri <sup>58</sup>	61,6	7,5	47	80
Pantoni e altri <sup>23</sup>	62,7	6,7	-	-



**(Tab.32)** Verifica del rispetto dei criteri diagnostici di Hodges e Warlow nel nostro campione di pazienti

Criteri di Hodges e Warlow	Frequenza	Percentuale
Assenza perdita identità personale	63	100,00%
Assenza alterazioni di coscienza	63	100,00%
No traumi recenti, no epilessia attiva	62	98,41%
Risoluzione entro le 24 ore	63	100,00%
Assenza di segni di natura epilettica	63	100,00%
Assenza di sintomi neurologici focali	62	98,41%
Presenza di amnesia anterograda	63	100,00%
Attacco testimoniato	60	95,23%

**(Tab.33)** Episodi successivi di AGT e correlazioni con i fattori esaminati

Fattori esaminati	Pazienti con episodi successivi di AGT	OR (95%)	P value
IA	2 (6,67%)	0,5179 (0,0878-3,0557)	P>0,05
Dislipidemia	2 (7,41%)	0,6400 (0,1083-3,7807)	P>0,05
Familiarità per eventi CV	3 (21,43%)	4,1818 (0,7412-23,5944)	P>0,05
Fumo di sigaretta	1 (5,00%)	0,4000 (0,0436-3,6703)	P>0,05
Pregressi eventi CV	0 (0,00%)		P=0,502
DM	0 (0,00%)		P=0,502
Emicrania	0 (0,00%)		P=0,211
FA	0 (0,00%)		P=0,502
Patologia psichiatrica	1 (5,88%)	0,5125 (0,0555-4,7351)	P>0,05
<b>Sesso maschile</b>	<b>6 (18,88%)</b>		<b>P=0,0140</b>
Episodi precedenti di AGT	1 (11,11%)	1,2250 (0,1261-11,8981)	P>0,05
Terapia antiaggregante	3 (7,32%)	0,5000 (0,0920-2,7164)	P>0,05

**(Tab.34)** Eventi neurologici acuti al follow-up: nostri pazienti e pazienti degli studi considerati

	Nostri pazienti	Hodges e Warlow <sup>11</sup>	Zorzon e altri <sup>58</sup>	Pantoni e altri <sup>23</sup>
Ictus ischemico	1 (1,59%)	2 (1,75%)	0 (0,00%)	3 (6,00%)
Crisi epilettiche	2 (3,17%)	8 (7,00%)	3 (4,5%)	1 (1,96%)

## APPENDICI



**U.O. Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso**

**Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana**



**AMNESIA GLOBALE TRANSITORIA: EVENTO ISOLATO O PREDITTORE DI MALATTIA? ESPERIENZA CLINICA DEL DEA DI PISA, DALLA DIAGNOSI AL FOLLOW-UP.**

**QUESTIONARIO DI VALUTAZIONE**

**ANAGRAFICA**

COGNOME: \_\_\_\_\_ NOME: \_\_\_\_\_ CODICE PAZIENTE: \_\_\_\_\_

DATA DI NASCITA: \_\_\_\_\_ ETÀ: \_\_\_\_\_ GENERE: \_\_\_\_\_

**I PARTE – VALUTAZIONE DEI FATTORI ANTECEDENTI L'EPISODIO DI AGT**

**1. Fattori di rischio cardiovascolari (CV)**

- ☐ Pregressi eventi cardiovascolari
- ☐ Ipertensione arteriosa (IA)
- ☐ Diabete Mellito (DM)
- ☐ Dislipidemia
- ☐ Familiarità per eventi cardio- o cerebrovascolari
- ☐ Fumo di sigaretta

**2. Eventuali patologie pregresse**

- ☐ Fibrillazione atriale (FA)
- ☐ Storia di emicrania
- ☐ Epilessia/crisi epilettiche

**4. Riferito trauma cranico nei 30 giorni precedenti**

- ☐ Sì
- ☐ No

**3. Diagnosi di patologia psichiatrica**

- ☐ Sindrome depressiva
- ☐ Sindrome ansiosa
- ☐ Disturbo bipolare
- ☐ Storia di attacchi di panico
- ☐ Assente

**5. Terapia in atto**

- ☐ Anticoagulante
- ☐ Antiaggregante
- ☐ Nessuna

## II PARTE – VALUTAZIONE DEI FATTORI ASSOCIATI ALL’EPISODIO DI AGT

**1. Presenza di uno o più dei seguenti fattori scatenanti:**

- ☐ Immersione in acqua fredda
- ☐ Doccia o bagno molto caldo
- ☐ Esercizio fisico intenso
- ☐ Rapporti sessuali
- ☐ Procedure mediche invasive (angiografiche, endoscopiche)
- ☐ Stress emozionali
- ☐ Dolore fisico
- ☐ Altri
- ☐ Nessuno (assenti)

**2. Presenza di uno o più dei seguenti sintomi:**

- ☐ Cefalea
- ☐ Nausea
- ☐ Vomito
- ☐ Altri
- ☐ Assenti

## III PARTE – INFORMAZIONI AL FOLLOW-UP

DATA INTERVISTA: \_\_\_\_\_ MESI AL FOLLOW-UP: \_\_\_\_\_

**1. Episodi successivi di AGT:**

- ☐ SÌ  
Data ed annotazioni: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- ☐ NO

**2. Tra l’episodio di AGT e la data odierna, si sono verificati eventi neurologici acuti quali:**

- ☐ Ictus ischemico
- ☐ TIA
- ☐ Emorragia cerebrale
- ☐ Crisi epilettiche
- ☐ Altri: \_\_\_\_\_

**3. Tra l’episodio di AGT e la data odierna, ha avuto diagnosi di:**

- ☐ Malattia di Alzheimer
- ☐ Altre forme di demenza
- ☐ Malattia di Parkinson
- ☐ Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)
- ☐ Sclerosi Multipla (SM)
- ☐ Altre malattie neurodegenerative

**4.Valutazione tramite la Geriatric Depression Scale Short Form (GDS-15)\***

- ☐ Normale (0-4 punti)
- ☐ Lievemente depresso (5-10 punti)
- ☐ Gravemente depresso (11-15 punti)

**5.Valutazione dell'autonomia funzionale post-evento**

- a. Punteggio scala BADL\*: \_\_\_\_\_
- b. Punteggio scala IADL\*: \_\_\_\_\_

ANNOTAZIONI: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**\*Geriatric Depression Scale Short Form (15 Item)**

Geriatric Depression Scale Short Form (15 Item)		
1. È fondamentalemente soddisfatto della sua vita?	Sì	No
2. Ha abbandonato molte delle sue attività e dei suoi interessi?	Sì	No
3. Sente che la sua vita è vuota?	Sì	No
4. Si annoia spesso?	Sì	No
5. È di buon umore la maggior parte del tempo?	Sì	No
6. Ha paura che qualcosa di brutto stia per succederle?	Sì	No
7. Si sente felice nella maggior parte del tempo?	Sì	No
8. Si sente spesso impotente?	Sì	No
9. Preferisce restare a casa piuttosto che uscire e fare cose nuove?	Sì	No
10. Ritiene di avere più problemi con la memoria della maggior parte delle persone?	Sì	No
11. Pensa che la vita sia meravigliosa?	Sì	No
12. Si sente piuttosto inutile così com'è?	Sì	No
13. Si sente pieno di energie?	Sì	No
14. Ha l'impressione che la sua situazione sia disperata?	Sì	No
15. Pensa che la maggior parte delle persone sia migliore di lei?	Sì	No
<i>Punteggio: ____ / 15</i>  1 punto per "No" alle domande 1, 5, 7, 11, 13 1 punto per "Sì" alle altre domande	Normale Lievemente depresso Molto depresso	0-4 5-10 11-15
Adattata da Sheikh JJ, Yesavage JA: "Geriatric Depression Scale: Recent evidence and development of a shorter version" <sup>125</sup> .		

**\*Bristol Activity of Daily Living (BADL)**

<b>A) <u>FARE IL BAGNO</u> (vasca, doccia, spugnature)</b>		<b>Punteggio</b>
1)	Fa il bagno da solo (entra ed esce dalla vasca da solo). Ha bisogno di assistenza soltanto nella pulizia di una parte del corpo	1
2)	(es. dorso).	1
3)	Ha bisogno di assistenza per più di una parte del corpo.	0
<b>B) <u>VESTITI</u> (prendere i vestiti dall'armadio e/o cassetti, inclusa biancheria intima, vestiti, uso delle allacciature e delle bretelle se utilizzate)</b>		
1)	Prende i vestiti e si veste completamente senza bisogno di assistenza.	1
2)	Prende i vestiti e si veste senza bisogno di assistenza eccetto che per allacciare le scarpe.	1
3)	Ha bisogno di assistenza nel prendere i vestiti o nel vestirsi oppure rimane parzialmente o completamente svestito.	0
<b>C) <u>TOILETTE</u> (andare nella stanza da bagno per la minzione e l'evacuazione, pulirsi, rivestirsi)</b>		
1)	Va in bagno, si pulisce e si riveste senza bisogno di assistenza (può utilizzare mezzi di supporto come bastone, deambulatore o seggiola a rotelle, può usare vaso da notte o comoda svuotandoli al mattino).	1
2)	Ha bisogno di assistenza nell'andare in bagno o nel pulirsi o nel rivestirsi o nell'uso del vaso da notte o della comoda.	0
3)	Non si reca in bagno per l'evacuazione	0
<b>D) <u>SPOSTARSI</u></b>		
1)	Si sposta dentro e fuori dal letto e in poltrona senza assistenza (eventualmente con canadesi o deambulatore).	1
2)	Compie questi trasferimenti se aiutato.	0
3)	Allettato, non esce dal letto.	0
<b>E) <u>CONTINENZA DI FECI ED URINE</u></b>		
1)	Controlla completamente feci e urine.	1
2)	"Incidenti" occasionali.	0
3)	Necessità di supervisione per il controllo di feci e urine, usa il catetere, è incontinente	0
<b>F) <u>ALIMENTAZIONE</u></b>		
1)	Senza assistenza.	1
2)	Assistenza solo per tagliare la carne o imburrare il pane.	1
3)	Richiede assistenza per portare il cibo alla bocca o viene nutrito parzialmente o completamente per via parenterale.	0
<b>PUNTEGGIO TOTALE ADL (A+B+C+D+E+F)</b>		<b>/6</b>

**\*Scheda IADL (Instrumental Activity of Daily Living)**

<b>A) USARE IL TELEFONO</b>	1) Usa il telefono di propria iniziativa: cerca il numero e lo compone	1
	2) Compone solo alcuni numeri ben conosciuti	1
	3) È in grado di rispondere al telefono, ma non compone i numeri	1
	4) Non è capace di usare il telefono	0
<b>B) FARE LA SPESA</b>	1) Si prende autonomamente cura di tutte le necessità di acquisti nei negozi	1
	2) È in grado di effettuare piccoli acquisti nei negozi	0
	3)Necessita di essere accompagnato per qualsiasi acquisto nei negozi	0
	4) Del tutto incapace di fare acquisti nei negozi	0
<b>C) PREPARARE IL CIBO</b>	1) Organizza, prepara e serve i pasti adeguatamente preparati	1
	2) Prepara pasti adeguati solo se gli vengono procurati gli ingredienti	0
	3) Scalda pasti preparati o prepara cibi ma non mantiene dieta adeguata	0
	4) Ha bisogno di avere cibi preparati e serviti	0
<b>D) GOVERNO DELLA CASA</b>	1) Mantiene la casa da solo o con occasionale aiuto (es. lavori pesanti)	1
	2) Esegue solo lavori quotidiani leggeri ma il livello di pulizia non è sufficiente	1
	3) Ha bisogno di aiuto in ogni operazione di governo della casa	0
	4) Non partecipa a nessuna operazione di governo della casa	0
<b>E) FARE IL BUCATO</b>	1) Fa il bucato personalmente e completamente	1
	2) Lava le piccole cose (calze, fazzoletti)	1
	3) Tutta la biancheria deve essere lavata da altri	0
<b>F) MEZZI DI TRASPORTO</b>	1) Si sposta da solo su mezzi pubblici e guida la propria auto	1
	2) Si sposta in taxi ma non usa mezzi di trasporto pubblici	1
	3) Usa i mezzi di trasporto se assistito o accompagnato	1
	4) Può spostarsi solo con taxi o auto e solo con assistenza	0
	5) Non si sposta per niente	0
<b>G) ASSUNZIONE DI FARMACI</b>	1) Prende le medicine che gli sono state prescritte	1
	2) Prende le medicine se sono preparate in anticipo e in dosi separate	0
	3) Non è in grado di prendere le medicine da solo	0
<b>H) USO DEL DENARO</b>	1) Maneggia le proprie finanze in modo indipendente	1
	2) è in grado di fare piccoli acquisti	1
	3) è incapace di maneggiare i soldi	0
<b>PUNTEGGIO TOTALE: A+B+C+D+E+F+G+H</b>		<b>/8</b>



## GLOSSARIO

AGT	Amnesia globale transitoria
AOUP	Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana
BADL	Basic Activities of Daily Living
CDS	Cortical Spreading Depression
CRH	Corticotropin-releasing hormone
CV	Cardiovascolari
DEA	Dipartimento di Emergenza-Accettazione
DM	Diabete mellito
DWI	Diffusion Weighted Imaging
ECD VCA	Eco-Color-Doppler Vasi Cerebro-Afferenti
EEG	Elettroencefalogramma
FA	Fibrillazione atriale
GDS	Geriatric Depression Scale
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
OBI	Osservazione Breve Intensiva
PET	Positron Emission Tomography
SLA	Sclerosi Laterale Amiotrofica
SM	Sclerosi Multipla
PS	Pronto Soccorso
RMN	Risonanza Magnetica Nucleare
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TC	Tomografia Computerizzata
TEA	Transient epileptic amnesia
TIA	Transient ischemic attack



## BIBLIOGRAFIA

1. Hodges JR, Warlow CP. Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1990; **53**(10): 834-43.
2. Haas D. Transient global amnesia after cerebral angiography. *Archives of neurology* 1984; **40**: 258-9.
3. Hauge T. Catheter vertebral angiography. *Acta Radiol Suppl* 1954; **109**: 1-219.
4. Pearce JM, Bogousslavsky J. 'Les ictus amnesiques' and transient global amnesia. *European neurology* 2009; **62**(3): 188-92.
5. Benon R. Les ictus amnésiques dans les démences "organiques". *Ann Méd Psychol* 1909; (67): 207-19.
6. Bender M. Syndrome of isolated episode of confusion wit amnesia. *J Hillside Hospital* 1956; **5**: 212-5.
7. Guyotat M, J C. Les ictus amnésique. *J Med Lyon* 1956; **37**: 697-701.
8. Fisher C, Adams R. Transient global amnesia. *Trans Am Neurol* 1958; **83**(143-146).
9. Fisher CM, Adams RD. Transient global amnesia. *Acta Neurol Scand Suppl* 1964; **40** (Suppl 9): 1-83.
10. Vinken P, Bruyun G, Klawans H. Transient global amnesia. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1985: 202-18.
11. Hodges JR, Warlow CP. The etiology of transient global amnesia: a case-control study of 114 cases with prospective follow-up. *Brain : a journal of neurology* 1990; **113**: 639-57.
12. Quinette P, Guillery-Girard B, Dayan J, et al. What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases. *Brain: a journal of neurology* 2006; **129**(Pt 7): 1640-58.
13. Zeman AZ, Hodges JR. Transient Global Amnesia. *Br J Hosp Med* 1997; **58**: 257-60.
14. Matias-Guiu J, Blanquer J, Falip R, Oltra A, Martin M. Incidence of transient global amnesia in a Alcoi (Spain). *Acta neurologica Scandinavica* 1992; **86**: 221.

15. Lauria G, Gentile M, Fassetta G, Casetta I, Caneve G. Incidence of transient global amnesia in the Belluno province, Italy: 1985 through 1995. Results of a community-based study. *Acta neurologica Scandinavica* 1997; **95**(5): 303-10.
16. Arena JE, Rabinstein AA. Transient global amnesia. *Mayo Clinic proceedings* 2015; **90**(2): 264-72.
17. Daroff R, Bradley W. Bradley's Neurology in Clinical Practice. VI ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2012.
18. Anastasi G, Capitani S, Carnazza M, et al. Trattato di Anatomia Umana IV ed. Milano.
19. Galimi R. Amnesia globale transitoria. *Journal of psychopathology* 2012; **18**: 251-60.
20. Calabresi P, Centonze D, Pisani A, Cupini LM, Bernardi G. Synaptic plasticity in the ischaemic brain. *Lancet Neurology* 2003; **2**(10): 622-9.
21. Kosuge Y, Imai T, Kawaguchi M, Kihara T, Ishige K, Ito Y. Subregion-specific vulnerability to endoplasmic reticulum stress-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons. *Neurochemistry International* 2008; **52**(6): 1204-11.
22. Rosler A, Mrass GJ, Frese A, Albert I, Schnorpfeil F. Precipitating factors of transient global amnesia. *Journal of neurology* 1999; **246**(1): 53-4.
23. Pantoni L, Bertini E, Lamassa M, Pracucci G, Inzitari D. Clinical features, risk factors, and prognosis in transient global amnesia: a follow-up study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2005; **12**(5): 350-6.
24. Howland JG, Wang YT. Synaptic plasticity in learning and memory: stress effects in the hippocampus. In: Sossin WS, Lacaille JC, Castellucci VF, Belleville S, eds. *Essence of Memory*; 2008: 145-58.
25. Yang CH, Huang CC, Hsu KS. Behavioral stress enhances hippocampal CA1 long-term depression through the blockade of the glutamate uptake. *Journal of Neuroscience* 2005; **25**(17): 4288-93.
26. Joels M. Stress, the hippocampus, and epilepsy. *Epilepsia* 2009; **50**(4): 586-97.
27. Bartsch T, Deuschl G. Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. *The Lancet Neurology* 2010; **9**(2): 205-14.
28. Owen D, Paranandi B, Sivakumar R, Seevaratnam M. Classical diseases revisited: transient global amnesia. *Postgraduate medical journal* 2007; **83**(978): 236-9.
29. Klotzsch C, Sliwka U, Berlit P, et al. An increased frequency of patient foramen ovale in patients with transient global amnesia. *Archives of neurology* 1996; **53**: 504-8.
30. Maalikjy Akkawi N, Agosti C, Anzola GP, et al. Transient global amnesia: a clinical and sonographic study. *European neurology* 2003; **49**(2): 67-71.

31. Fisher C. Transient global amnesia. Precipitating activities and other observations. *Archives of neurology* 1982; **39**: 605-8.
32. Kapur N. Transient epileptic amnesia a clinical update and a reformulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1993; **56**: 1184-90.
33. Kapur N. Transient epileptic amnesia: a clinically distinct form of neurological memory disorder. Toronto: Markowitsch HJ; 1990.
34. Cole A, Gloor P, Kaplan R. Transient global amnesia: the electroencephalogram at onset. *Annal Neurol* 1987; **22**: 771-2.
35. Schmidtke K, Ehmsen L. Transient global amnesia and migraine - A case control study. *European neurology* 1998; **40**(1): 9-14.
36. Olesen J, Jorgensen MB. Lead spreading depression in the hippocampus explains transient global amnesia - a hypothesis. *Acta neurologica Scandinavica* 1986; **73**(2): 219-20.
37. Bergerot A, Holland PR, Akerman S, et al. Animal models of migraine: looking at the component parts of a complex disorder. *Eur J Neurosci* 2006; **24**(6): 1517-34.
38. Wernsmann B, Pape HC, Speckmann EJ, Gorji A. Effect of cortical spreading depression on synaptic transmission of rat hippocampal tissues. *European Journal of Neuroscience* 2006; **23**(5): 1103-10.
39. Haghiri H, Kovacs S, Speckmann EJ, Zilles K, Gorji A. Patterns of neurotransmitter receptor distributions following cortical spreading depression. *Neuroscience* 2009; **163**(4): 1340-52.
40. Bargink V, van Megen H, Westenberg H. Glutamate and anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; **14**: 175-83.
41. Pomper JK, Haack S, Petzold GC, et al. Repetitive spreading depression-like events result in cell damage in juvenile hippocampal slice cultures maintained in normoxia. *Journal of Neurophysiology* 2006; **95**(1): 355-68.
42. Gorki A. Spreading depression: a review of the clinical relevance. *Brain Res Rev* 2001; **38**: 33-60.
43. Melo TP, Ferro JM, Ferro H. Transient global amnesia - a case control study. *Brain : a journal of neurology* 1992; **115**: 261-70.
44. Yang Y, Kim S, Kim JH. Ischemic evidence of transient global amnesia: Location of the lesion in the hippocampus. *Journal of Clinical Neurology* 2008; **4**(2): 59-66.
45. Felix MM, Castro LH, Maia AC, Jr., da Rocha AJ. Evidence of acute ischemic tissue change in transient global amnesia in magnetic resonance imaging: case report and literature review. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 2005; **15**(2): 203-5.

46. Winbeck K, Etgen T, von Einsiedel HG, Rottinger M, Sander D. DWI in transient global amnesia and TIA: proposal for an ischaemic origin of TGA. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2005; **76**(3): 438-41.
47. Di Filippo M, Calabresi P. Ischemic bilateral hippocampal dysfunction during transient global amnesia. *Neurology* 2007; **69**(5): 493.
48. Mathew N, Meyer J. Pathogenesis and natural history of transient global amnesia. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1974; **5**: 303-11.
49. Shuping J, Rollinson R, Toole J. Transient global amnesia. *Annals of neurology* 1980; **7**: 281-5.
50. Jensen T, Olivarius B, de F. Transient global amnesia – its clinical and pathophysiological basis and prognosis. *Acta neurologica Scandinavica* 1981; **63**: 220-30.
51. Cattaino G, Querin F, Pomes A, Piazza P. Transient global amnesia. *Acta neurologica Scandinavica* 1984; **70**: 385-90.
52. Kushner M, Hauser W. Transient global amnesia: a case-control study. *Annals of neurology* 1985; **18**: 684-91
53. Nausieda P, Sherman I, , Journal of the American Medical Association 1979; 241: 392-393. Long-term prognosis in transient global amnesia. *AMA J* 1979; **241**: 392-3.
54. Crowell G, Stump D, Biller J, McHenry L, Toole J. The transient global amnesia-migraine connection. *Archives of Neurology, Chicago* 1984; **41**: 75-9.
55. Hinge H-H, Jensen T, Kjaer M, Marquardsen J, Olivarius BdF. The prognosis of transient global amnesia: results of a multicenter study. *Archives of Neurology, Chicago* 1986; **43**: 673-6.
56. Miller JW, Petersen RC, Metter EJ, Millikan CH, Yanagihara T. Transient global amnesia - clinical characteristics and prognosis. *Neurology* 1987; **37**(5): 733-7.
57. Berli R, Hutter A, Waespe W, Bachli EB. Transient global amnesia - not so rare after all. *Swiss medical weekly* 2009; **139**(19-20): 288-92.
58. Zorzon M, Antonutti L, Mase G, Biasutti E, Vitrani B, Cazzato G. Transient global amnesia and transient ischemic attack: natural history, vascular risk factors, and associated conditions. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1995; **26**(9): 1536-42.
59. Lauria G, Gentile M, Fassetta G, Casetta I, Caneve G. Transient global amnesia and transient ischemic attack: a community-based case-control study. *Acta Neurol Scand Suppl* 1998; **96**(6): 381-5.
60. Stillhard G, Landis T, Schiess R, Regard M, Sialer G. Bitemporal hypoperfusion in transient global amnesia: Tc-99m-hm-pao SPECT and neuropsychological findings during and after an attack. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1990; **53**(4): 339-42.

61. Sedlaczek O, Hirsch JG, Grips E, et al. Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia. *Neurology* 2004; **62**(12): 2165-70.
62. Toledo M, Pujadas F, Grive E, Alvarez-Sabin J, Quintana M, Rovira A. Lack of evidence for arterial ischemia in transient global amnesia. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2008; **39**(2): 476-9.
63. Lewis SL. Aetiology of transient global amnesia. *Lancet (London, England)* 1998; **352**(9125): 397-9.
64. Ye J, Yang L, Del Biagio M. Neuronal damage after hypothermic circulatory arrest and retrograde cerebral perfusion in the pig. *Ann Thorac Surg* 1996; **61**: 1316-22.
65. Inzitari D, Pantoni L, Lamassa M, Pallanti S, Pracucci G, Marini P. Emotional arousal and phobia in transient global amnesia. *Archives of neurology* 1997; **54**(7): 866-73.
66. Merriam AE, Wyszynski B, Betzler T. Emotional arousal-induced transient global amnesia. A clue to the neural transcription of emotion? *Psychosomatics* 1992; **33**(1): 109-13.
67. Kessler J, Markowitsch HJ, Rudolf J, Heiss WD. Continuing cognitive impairment after isolated transient global amnesia. *International Journal of Neuroscience* 2001; **106**(3-4): 159-68.
68. JA Y. Direct and indirect hostility and self-destructive behavior by hospitalized depressive. *Acta Psychiatr Scand* 1983; **68**: 385-50.
69. Neri M, Andermarcher E, De Vreese LP, Rubichi S, Sacchet C, Cipolli C. Transient Global Amnesia: memory and metamemory. *Aging* 1995; **7**(423-9).
70. Jager T, Bazner H, Kliegel M, Szabo K, Hennerici MG. The transience and nature of cognitive impairments in transient global amnesia: a meta-analysis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2009; **31**(1): 8-19.
71. Szabo K. Transient global amnesia. *Frontiers of neurology and neuroscience* 2014; **34**: 143-9.
72. Moccia F, Aramini A, Montobbio P, Altomonte F, Greco G. Transient global amnesia: disease or syndrome? *Ital J Neurol Sci* 1996; **17**: 211-4.
73. Pai MC, Yang SS. Transient global amnesia: a retrospective study of 25 patients. *Zhonghua yi xue za zhi = Chinese medical journal; Free China ed* 1999; **62**(3): 140-5.
74. Quinette P, Guillery B, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F. Working memory and executive functions in transient global amnesia. *Brain : a journal of neurology* 2003; **126**(Pt 9): 1917-34.
75. Eustache F, Desgranges B, Laville P, et al. Episodic memory in transient global amnesia: encoding, storage, or retrieval deficit. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1999; **66**(2): 148-54.

76. Guillery B, Desgranges B, Katis S, de la Sayette V, Viader F, Eustache F. Semantic acquisition without memories: evidence from transient global amnesia. *Neuroreport* 2001; **12**(17): 3865-9.
77. Tong DC, Grossman M. What causes transient global amnesia? New insights from DWI. *Neurology* 2004; **62**(12): 2154-5.
78. Eustache F, Desgranges B, Aupee AM, Guillery B, Baron JC. Functional neuroanatomy of amnesia: Positron emission tomography studies. *Microscopy Research and Technique* 2000; **51**(1): 94-100.
79. Warren JD, Chatterton B, Thompson PD. A SPECT study of the anatomy of transient global amnesia. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2000; **7**(1): 57-9.
80. Jovin TG, Vitti RA, McCluskey LF. Evolution of temporal lobe hypoperfusion in transient global amnesia: a serial single photon emission computed tomography study. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 2000; **10**(4): 238-41.
81. Eustache F, Desgranges B, PetitTaboue MC, et al. Transient global amnesia: implicit/explicit memory dissociation and PET assessment of brain perfusion and oxygen metabolism in the acute stage. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1997; **63**(3): 357-67.
82. Goldenberg G, Podreka I, Pfaffelmeyer N, Wessely P, Deecke L. Thalamic ischemia in transient global amnesia - a SPECT study. *Neurology* 1991; **41**(11): 1748-52.
83. Evans J, Wilson B, Wraight EP, Hodges JR. Neuropsychological and spect scan findings during and after transient global amnesia; evidence for the differential impairment of remote episodic memory. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1993; **56**(11): 1227-30.
84. Budson AE, Schlaug G, Briemberg HR. Perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in transient global amnesia. *Neurology* 1999; **53**(1): 239-40.
85. Woolfenden AR, O'Brien MW, Schwartzberg RE, Norbash AM, Tong DC. Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia precipitated by cerebral angiography. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1997; **28**(11): 2311-4.
86. Ay H, Furie KL, Yamada K, Koroshetz WJ. Diffusion-weighted MRI characterizes the ischemic lesion in transient global amnesia. *Neurology* 1998; **51**(3): 901-3.
87. Gass A, Gaa J, Hirsch J, Schwartz A, Hennerici MG. Lack of evidence of acute ischemic tissue change in transient global amnesia on single-shot echo-planar diffusion-weighted MRI. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1999; **30**(10): 2070-2.
88. Ay H, Buonanno FS, Rordorf G, et al. Normal diffusion-weighted MRI during stroke-like deficits. *Neurology* 1999; **52**(9): 1784-92.



89. Schaefer PW. Diffusion-weighted imaging as a problem-solving tool in the evaluation of patients with acute stroke-like syndromes. *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI* 2000; **11**(5): 300-9.
90. Huber R, Aschoff AJ, Ludolph AC, Riepe MW. Transient Global Amnesia. Evidence against vascular ischemic etiology from diffusion weighted imaging. *Journal of neurology* 2002; **249**(11): 1520-4.
91. Matsui M, Imamura T, Sakamoto S, Ishii K, Kazui H, Mori E. Transient global amnesia: increased signal intensity in the right hippocampus on diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuroradiology* 2002; **44**(3): 235-8.
92. Kappeller P, Horner S, Melisch B. Transient global amnesia with hippocampal ischemic lesions - a report of 62 cases. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 2003; **16**(suppl 4): 2.
93. Greer DM, Schaefer PW, Schwamm LH. Unilateral temporal lobe stroke causing ischemic transient global amnesia: role for diffusion-weighted imaging in the initial evaluation. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 2001; **11**(3): 317-9.
94. Bartsch T, Alfke K, Stinge R, et al. Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae. *Brain : a journal of neurology* 2006; **129**(Pt 11): 2874-84.
95. Bartsch T, Alfke K, Deuschl G, Jansen O. Evolution of hippocampal CA-1 diffusion lesions in transient global amnesia. *Annals of neurology* 2007; **62**(5): 475-80.
96. Lee HY, Kim JH, Weon YC, et al. Diffusion-weighted imaging in transient global amnesia exposes the CA1 region of the hippocampus. *Neuroradiology* 2007; **49**(6): 481-7.
97. Weon YC, Kim JH, Lee JS, Kim SY. Optimal diffusion-weighted imaging protocol for lesion detection in transient global amnesia. *AJNR American journal of neuroradiology* 2008; **29**(7): 1324-8.
98. Bartsch T, Alfke K, Wolff S, Rohr A, Jansen O, Deuschl G. Focal MR spectroscopy of hippocampal CA-1 lesions in transient global amnesia. *Neurology* 2008; **70**(13): 1030-5.
99. Carr H, Purcell E. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiment. *Phys Rev* 1954; **94**: 630-8.
100. Lovblad K, Laubach H, Baird E. Clinical experience with diffusion weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR American journal of neuroradiology* 1998; **19**: 1061-666.
101. Cianfoni A, Tartaglione T, Gaudino S, et al. Hippocampal magnetic resonance imaging abnormalities in transient global amnesia. *Archives of neurology* 2005; **62**(9): 1468-9.
102. Nakada T, Kwee IL, Fujii Y, Knight RT. High-field, T2 reversed MRI of the hippocampus in transient global amnesia. *Neurology* 2005; **64**(7): 1170-4.

103. Miller JW, Yanagihara T, Peterson BS, Klass DW. Transient global amnesia and epilepsy: electroencephalographic distinction. *Archives of neurology* 1987; **44**(6): 629-33.
104. Jacome D. EEG features in transient global amnesia. *Clin Electroencephalogr* 1989; **20**(3): 183-92.
105. Szabo K, Foerster A, Jaeger T, et al. Hippocampal Lesion Patterns in Acute Posterior Cerebral Artery Stroke Clinical and MRI Findings. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2009; **40**(6): 2042-5.
106. Graffradford NR, Tranel D, Vanhoesen GW, Brandt JP. Diencephalic amnesia. *Brain : a journal of neurology* 1990; **113**: 1-25.
107. Butler CR, Graham KS, Hodges JR, Kapur N, Wardlaw JM, Zeman AZJ. The syndrome of transient epileptic amnesia. *Annals of neurology* 2007; **61**(6): 587-98.
108. Zeman AZJ, Boniface SJ, Hodges JR. Transient epileptic amnesia: a description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1998; **64**(4): 435-43.
109. Kopelman MD, Panayiotopoulos CP, Lewis P. Transient epileptic amnesia differentiated from psychogenic "fugue": neuropsychological, EEG, and PET findings. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1994; **57**(8): 1002-4.
110. Shekhar R. Transient global amnesia: a review. *International journal of clinical practice* 2008; **62**(6): 939-42.
111. Gandolfo C, Caponnetto C, Conti M, Dagnino N, Delsette M, Primavera A. Prognosis of transient global amnesia: a long-term follow-up study. *European neurology* 1992; **32**(1): 52-7.
112. Kritchevsky M, Zouzounis J, Squire LR. Transient global amnesia and functional retrograde amnesia: contrasting examples of episodic memory loss. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences* 1997; **352**(1362): 1747-54.
113. Caffarra P, Moretti G, Mazzucchi A, Parma M. Neuropsychological testing during a transient global amnesia episode and its follow-up. *Acta neurologica Scandinavica* 1981; **63**(1): 44-50.
114. Hodges JR, Oxbury SM. Persistent memory impairment following transient global amnesia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 1990; **12**(6): 904-20.
115. Le Pira F, Giuffrida S, Maci T, Reggio E, Zappala G, Perciavalle V. Cognitive findings after transient global amnesia: role of prefrontal cortex. *Applied neuropsychology* 2005; **12**(4): 212-7.
116. Hodges JR. Semantic memory and frontal executive function during transient global amnesia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1994; **57**(5): 605-8.

117. Borroni B, Agosti C, Brambilla C, et al. Is transient global amnesia a risk factor for amnesic mild cognitive impairment? *Journal of neurology* 2004; **251**(9): 1125-7.
118. Gallassi R, Stracciari A, Morreale A, Lorusso S, Rebucci GG, Lugaresi E. Transient global amnesia: neuropsychological findings after single and multiple attacks. *European neurology* 1993; **33**(4): 294-8.
119. Mangla A, Navi BB, Layton K, Kamel H. Transient global amnesia and the risk of ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2014; **45**(2): 389-93.
120. Brown J. ED Evaluation of Transient Global Amnesia. *Ann Emerg Med Clin* 1997; **30**: 522-6.
121. Sandson TA, BH P. Transient global amnesia. *IS* 1995; **183-86**.
122. Rowan A J, LM P. Transient global amnesia: Clinical and electroencephalographic findings in 10 cases. *Neurology* 1979; **29**: 869-72.
123. Weintraub D, Saboe K, Stern M.B. Effect of Age on Geriatric Depression Scale Performance in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007; **22**(9): 1331-5.
124. Tragni E, Filippi A, Casula M, et al. Risk factors distribution and cardiovascular disease prevalence in the Italian population: The CHECK study. *Open Journal of Epidemiology* 2012; **2**: 90-100.
125. Sheik J, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. In: Brink T, ed. *Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention*. Binghamton, NY, : Haworth Press; 1986.



## **RINGRAZIAMENTI**

Desidero per prima cosa ringraziare il Dott. Massimo Santini per avermi dato l'opportunità di svolgere il lavoro di tesi presso l'U.O. di Medicina d'Urgenza e di Pronto Soccorso. Voglio rivolgere un ringraziamento speciale alla Dott.ssa Simona Luly: oltre che per i preziosi consigli, per l'infinita pazienza, la disponibilità, le idee e il supporto, per avermi fatto appassionare, a suo tempo, a questa bellissima e complessa branca che è la Medicina d'Urgenza.

Un ringraziamento va al Dott. Alessandro Cipriano, per aver fornito l'argomento e l'idea alla base dell'intero studio.

Un grazie immenso va alla mia famiglia: a mia sorella Giulia, e a mio padre e a mia madre, senza i quali niente di tutto questo sarebbe stato possibile.

Ringrazio le amiche di una vita: Flavia, Ila, Giada, Tea, Marghe, Giorgia e Elisa. Per aver avuto pazienza, per aver sempre avuto una parola di conforto quando serviva e per aver saputo scuotermi quando era necessario.

Un grazie ai miei "Ughi": Erika, Marta, Marghe, Marco e Francesco. Se sei anni di studio matto e disperatissimo mi hanno fatto quasi impazzire, è anche e soprattutto grazie a voi se ne sono uscita "quasi" sana. Quasi.

Grazie agli amici pisani: Nino, Emanuele, Ale Franz e Ale Bordo. Le risate, le battute, gli scherzi, ma anche i consigli e i suggerimenti, hanno contribuito a rendere questi anni universitari indimenticabili.

Un ringraziamento va a Diego, per avermi iniziato all'utilizzo dei programmi per l'analisi dei dati, e per la pazienza dimostrata verso le mie scarse doti matematiche.

Ringrazio Valentina: per i consigli, per il supporto, per la pazienza, per esserci stata, per sapere esattamente quanto zucchero voglio nel caffè. Per i pomeriggi di studio e per le serate passate insieme. Per l'amicizia e l'affetto che mi dimostri ogni singola volta.

E infine, un grazie va ad Alessandro. Per tutto quanto, ma soprattutto per aver sempre creduto in me, specialmente quando ero io la prima a non crederci. Grazie.

